

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Valor pronóstico de marcadores inflamatorios en pacientes
con fractura pertrocanterea de cadera**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Antonio Luis Urda Martínez Aedo

Directores

Luis López-Durán Stern
Fernando Marco Martínez

Madrid
Ed. electrónica 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de Doctorado en INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**VALOR PRONÓSTICO DE MARCADORES
INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON
FRACTURA PERTROCANTÉREA DE
CADERA**

ANTONIO LUIS URDA MARTÍNEZ AEDO

DIRECTORES:

LUIS LÓPEZ-DURÁN STERN

FERNANDO MARCO MARTÍNEZ

MADRID, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de Doctorado en INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**VALOR PRONÓSTICO DE MARCADORES
INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON
FRACTURA PERTROCANTÉREA DE
CADERA**

ANTONIO LUIS URDA MARTÍNEZ AEDO

DIRECTORES:

LUIS LÓPEZ-DURÁN STERN

FERNANDO MARCO MARTÍNEZ

MADRID, 2019

Para Leticia, Martín, Olivia y Celia, mi sonrisa diaria.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	xi
ABREVIATURAS POR ORDEN ALFABÉTICO	xiii
LISTADO DE FIGURAS:	xv
LISTADO DE TABLAS	xxi
RESUMEN	xxiii
SUMMARY	xxvii
1. INTRODUCCIÓN.....	31
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA FRACTURA DE CADERA.....	34
1.2 IMPACTO ECONÓMICO DE LA FRACTURA DE CADERA EN EL ANCIANO.....	40
1.3 MORBIMORTALIDAD DE LA FRACTURA DE CADERA EN EL ANCIANO.....	42
1.4.1 NOMENCLATURA:	47
1.4.2 MEDICIÓN DE CITOQUINAS	48
1.4.3 ACCIÓN DE LAS CITOQUINAS EN LA INMUNIDAD NORMAL.....	49
1.5 MEDIADORES INFLAMATORIOS DE INTERÉS PARA EL PRESENTE ESTUDIO	51
1.5.1 PROTEINA C REACTIVA (PCR)	52
1.5.2 INTERLEUQUINA 6 (IL6)	53
1.5.3 INTERLEUQUINA 8 (IL8).	59
1.5.4 FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α).....	60
1.5.5 INTERLEUQUINA 10 (IL10)	61
1.5.6 COMPLEMENTO	62_Toc531711631
1.6 COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN CONTEXTOS TRAUMÁTICOS	67
1.7 UTILIZACIÓN DE MARCADORES INFLAMATORIOS CON FINES PRONÓSTICOS.....	73
1.8 LA FRAGILIDAD Y LA FRACTURA DE CADERA	80

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
2.1 HIPÓTESIS	89
2.2 OBJETIVOS	89
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1 TIPO DE ESTUDIO	93
3.2 SUJETO A ESTUDIO. DEFINICIÓN DE CASO.....	93
3.3 APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	93
3.4 PLAN DE TRABAJO	94
3.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO	94
3.6 SOPORTE INFORMÁTICO.....	112
3.7 TAMAÑO MUESTRAL.....	113
3.8 METODOLOGÍA EMPLEADA PARA LA MEDICIÓN DE MARCADORES INFLAMATORIOS SÉRICOS	114
3.9 METODOLOGÍA DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS.	117
3.10 METODOLOGÍA DE MEDICIÓN DE LAS CITOQUINAS INFLAMATORIAS	119
3.11 JUSTIFICACIÓN DE PARTIDAS PRESUPUESTARIAS.....	121
3.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	122
4. RESULTADOS	
4.1 DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA	129
4.1.1 TAMAÑO MUESTRAL. EXCLUSIONES.	129
4.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO.....	132
4.1.3 DESCRIPTIVO DE LA DEMORA HASTA LA CIRUGÍA.....	137
4.1.4 DESCRIPTIVO DE LAS NECESIDADES TRANSFUSIONALES DURANTE EL INGRESO:	139
4.1.5 DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LA HERIDA QUIRÚRGICA DURANTE EL INGRESO Y SEGUIMIENTO POSTERIOR (FIG. 19).	141
4.1.6 DESCRIPTIVO DEL TIEMPO DE INGRESO Y DEL DESTINO DEL PACIENTE TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.....	142
4.1.7 DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LA SEDESTACIÓN Y LA MARCHA DURANTE EL INGRESO Y EL SEGUIMIENTO	144

4.1.8 DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DE LOS PACIENTES DESDE ANTES DE LA FRACTURA HASTA UN AÑO DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA	147
4.1.9 DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DEL DOLOR RELACIONADO CON LA CIRUGÍA TRAS EL ALTA HOSPITALARIA	149
4.1.10 DESCRIPTIVO DE LOS RESULTADOS RADIOGRÁFICOS:	150
4.1.11 DESCRIPTIVO DE LAS COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO.....	152
4.1.12 DESCRIPTIVO DE LAS COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.....	157
4.2 RESULTADOS DE MORTALIDAD DE LA SERIE	161
4.3 DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LA SITUACIÓN FUNCIONAL SEGÚN EL ÍNDICE DE BARTHEL.....	164
4.4 DESCRIPTIVO DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD SEGÚN EL CUESTIONARIO EUROQOL 5D.....	168
4.5 RESULTADO DESCRIPTIVO DE LA MEDICIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS.	171
4.6 ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN LA VARIABLE EXITUS DURANTE EL PRIMER AÑO DE SEGUIMIENTO.....	179
4.7 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA DURANTE EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA.	189
4.8 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN LA NECESIDAD DE REINTERVENCIÓN DE LA FRACTURA DURANTE EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA.	195
4.9 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN LA APARICIÓN DE ALGÚN TIPO DE INFECCIÓN AJENA AL SITIO QUIRÚRGICO EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA. .	198
4.10 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES MÉDICAS NO RELACIONADAS CON LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA DURANTE EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA.	201
4.11 DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE LA MORTALIDAD DURANTE EL PRIMER AÑO TRAS EL ALTA DE UNA FRACTURA PERTROCANTÉREA DE CADERA TRATADA QUIRÚRGICAMENTE.	205

5. DISCUSIÓN	
5.1 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO.	219
5.2 DEMORA HASTA LA CIRUGÍA	222
5.3 CAMBIOS EN LA MARCHA Y EN LA ACTIVIDAD FÍSICA PRODUCIDOS A CONSECUENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA.....	225
5.4 ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES TRAS UNA FRACTURA PERTROCANTÉREA DE CADERA.....	231
5.5 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DE LA SERIE	240
5.6 ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA FRACTURA PERTROCANTÉREA SOBRE LA SITUACIÓN FUNCIONAL Y LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES	243
5.7 ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE MARCADORES INFLAMATORIOS EN EL CONTEXTO DE LA FRACTURA PERTROCANTÉREA DE CADERA	252
5.8 LOS MARCADORES INFLAMATORIOS Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD TRAS LA FRACTURA PERTROCANTÉREA.....	248
5.9 RELACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS CON LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA.....	275
5.10 RELACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS CON LA NECESIDAD DE REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.....	277
5.11 RELACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS CON LA APARICIÓN DE ALGUNA INFECCIÓN AJENA AL SITIO QUIRÚRGICO DURANTE EL SEGUIMIENTO.	278
5.12 RELACIÓN ENTRE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS Y LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES MÉDICAS DURANTE EL SEGUIMIENTO.	279
5.13 MODELO PREDICTIVO DE LA MORTALIDAD DURANTE EL PRIMER AÑO TRAS EL ALTA DE UNA FRACTURA PERTROCANTÉREA DE CADERA TRATADA QUIRÚRGICAMENTE	282
6. REFLEXIONES FINALES.....	289
7. CONCLUSIONES.....	295
8. BIBLIOGRAFÍA.....	299
9. ANEXOS.....	321

AGRADECIMIENTOS

Dice un gran maestro para mí, que los agradecimientos es lo primero que mira cuando revisa una Tesis Doctoral, lo que refleja la importancia de agradecer debidamente, e intentar no olvidar, a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de este trabajo:

Debo empezar agradeciendo a los investigadores del Hospital Clínico San Carlos que tanto me ayudaron a sacar adelante el proyecto de investigación que ha dado lugar a esta Tesis, el Dr. Mora del S. de Geriatria, por su inestimable colaboración en todo lo que le pedimos para el desarrollo de la investigación y su ayuda en la recogida de datos; la Dra. Torrejón del S. de Análisis Clínicos, que me enseñó primero que era una interleuquina, segundo como medirlas, y tercero realizó las mediciones de las moléculas con su esfuerzo personal; y especialmente a la Dra. Laura Serrano, compañera traumatóloga, ella sabe que parte de esta obra es suya, siempre estuvo para animarme y ayudarme, con su actitud positiva, en los malos momentos que cualquier investigador ha vivido, en los que las cosas salen mal y parece que el trabajo no va a salir adelante, muchas gracias por tu apoyo. El análisis estadístico no habría tenido la misma calidad de no haber contado con el Dr. Manuel Fuentes, del S. de Medicina Preventiva, gracias por todas las horas de análisis y de resolverme las mil dudas que iban surgiendo.

Este trabajo nació en la mesa de despacho de un gran Jefe con el que tuve el placer de formarme como residente de traumatología, el Dr. Luis López-Durán Stern, que además es uno de los Directores de esta obra. Siempre nos remarcaba a los residentes la importancia de hacer la Tesis, y tras mi satisfacción por haber realizado este trabajo entiendo que no se refería solo a la meta profesional sino especialmente al reto personal que supone. Sus constantes empujones han sido de vital ayuda para no ceder y perseverar hasta tenerlo terminado. Siempre estaré agradecido.

He tenido la suerte de contar como Director con el Dr. Fernando Marco Martínez, que es un gran ejemplo de excelencia en aquello a lo que se dedica, con una gran vocación de docencia, y especialmente una gran capacidad de potenciar las distintas y diferentes capacidades que cada uno tenemos. He tenido la fortuna de poder acudir a él en busca de opinión, no solo para el desarrollo de este trabajo, sino para tantos otros temas que sería imposible enumerarlos. Muchas gracias por tu ayuda, tus consejos, tu ánimo y tu dedicación, eres un referente del que sigo aprendiendo todos los días.

Tanto mi padre como mi madre no han parado de animarme y estimularme para completar este trabajo, son espejo donde mirarme y se lo agradeceré siempre.

Y por último, Leticia te tengo que agradecer que me hayas compartido tanto tiempo con esta Tesis, especialmente porque has hecho que las horas dedicadas a un ordenador hayan sido más llevaderas para Martín, Olivia y Celia, que han sido sufridores directos de horas de pantalla en vez de horas de juegos.

ABREVIATURAS POR ORDEN ALFABÉTICO

ABVD – Actividades basales de la vida diaria	ELISA – Ensayo por inmuno-absorción ligado a enzimas
AHFS – <i>Almelo Hip Fracture Score</i>	EQ5D – EuroQol 5D
ANOVA – análisis de la varianza	ETC – Cirugía total precoz
AO - <i>Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen</i> (estudio de la osteosíntesis)	FA – fibrilación auricular
ASA – <i>American Society of Anesthesiologists</i> (Sociedad Americana de Anestesiología)	FGF – Factor de crecimiento de fibroblasto
AUC – <i>area under de curve</i> (área bajo la curva)	FMO – Fracaso multiorgánico
BSF – Factor estimulante de células B	gp – Glicoproteína
C3 – Factor 3 de la cascada del complemento	Hb – hemoglobina
C4 – Factor 4 de la cascada del complemento	HGF – Factor de crecimiento del hybridoma
CK – Creatín kinasa	Hip – MFS – <i>Hip-Multidimensional Frailty Score</i>
CMBD – Conjunto Mínimo Básico de Datos	HR – <i>hazard ratio</i> (razón de riesgo)
COR – ROC - <i>Receiver Operating Characteristic</i>	IC – intervalo de confianza
CRD – cuaderno de recogida de datos	ICC – insuficiencia cardiaca congestiva
CSF – Factor estimulante de colonias	IFN – Interferón
CVRS – calidad de vida relacionada con la salud	IL – Interleuquina
DCO – Cirugía de control de daños	IMC – índice de masa corporal
DE – desviación estándar	ITU – infección del tracto urinario
DHS – <i>dynamic hip screw</i> (tornillo de cadera deslizante)	LCR – líquido cefalorraquídeo
	n – número de casos
	NHFS – <i>Nottingham Hip Fracture Score</i>
	NS – no significativo
	OMS – Organización Mundial de la Salud

ABREVIATURAS

OR – *odds ratio* (razón de probabilidad)

P – percentil

PCR – Proteína C reactiva

PDGF – Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PTC – Prótesis total de cadera

Qx – cirugía

RIQ – rango intercuartílico

RR – riesgo relativo

S – Servicio

SDRA – Síndrome de distrés respiratorio del adulto

SNS – Sistema Nacional de Salud

SRIS – Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TCE – traumatismo craneoencefálico

TGF – Factor de crecimiento transformante

THS- terapia hormonal sustitutiva

TNF- α – Factor de necrosis tumoral alfa

URPA – unidad de recuperación postanestésica

LISTADO DE FIGURAS:

Figura 1. Cambios en la incidencia de fracturas de cadera entre 1985 y 2005 en EEUU. Llamamos la atención sobre el comienzo en el descenso en la incidencia a partir de 1995.

Figura 2. Empleo de medicación para la osteoporosis en EEUU entre 1992 y 2005. Obsérvese como coincide el aumento en el uso de tratamientos para la osteoporosis en 1995, con el descenso de la incidencia que se observa en la Fig. 1.

Figura 3. Relación propuesta de la etiología de la fractura de cadera, en la que participan de manera recíproca la osteoporosis, la fragilidad y la inflamación.

Figura 4. Distribución por sexos del grupo de estudio.

Figura 5. Gráfico de la edad de los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio.

Figura 6. Distribución del IMC de los pacientes.

Figura 7. Lugar donde se había producido la caída.

Figura 8. Tipo de fractura según la clasificación AO.

Figura 9. Lado afectado por la fractura.

Figura 10. Distribución del riesgo anestésico según la clasificación ASA

Figura 11. Tipo de anestesia empleada en la cirugía

Figura 12. Tipo de reducción empleada.

Figura 13. Tipo de osteosíntesis empleada.

Figura 14. Longitud de los tornillos cefálicos empleados.

Figura 15. Distribución del uso y tipo de bloqueos distales en los casos de enclavado.

Figura 16. Distribución del tiempo medio hasta la cirugía.

Figura 17. Porcentaje de pacientes sobre el total de la muestra con algún motivo que limitaba la intervención en las primeras 48h de ingreso.

Figura 18. Porcentaje de pacientes transfundidos en cada momento durante el ingreso hospitalario.

Figura 19. Evolución de la herida quirúrgica durante el seguimiento.

Figura 20. Distribución de los días de ingreso en Traumatología.

FIGURAS

Figura 21. Ubicación del paciente una vez dado el alta del S. de Traumatología.

Figura 22. Evolución de la sedestación y marcha durante el ingreso.

Figura 23. Distribución del día postquirúrgico de inicio de la deambulación.

Figura 24. Distribución de la capacidad de marcha desde la situación basal.

Figura 25. Evolución de la actividad física de los pacientes desde antes de la fractura hasta un año después del alta hospitalaria

Figura 26. Necesidad de toma de analgésicos durante el seguimiento.

Figura 27. Porcentaje de pacientes con complicaciones registradas en los distintos momentos del ingreso hospitalario.

Figura 28. Mortalidad durante el ingreso.

Figura 29. Mortalidad durante el ingreso pormenorizada.

Figura 30. Curva de supervivencia según el método de Kaplan-Meier.

Figura 31. Puntuación total del EQ5D (mediana, P75:P25).

Figura 32. Niveles de PCR en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

Figura 33. Niveles de IL6 en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

Figura 34. Niveles de IL8 en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

Figura 35. Niveles de IL10 en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

Figura 36. Niveles de TNF en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

Figura 37. Niveles de prealbúmina en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

Figura 38. Niveles del factor C3 del complemento en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

Figura 39. Niveles del factor C4 del complemento en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

Figura 40. Niveles de hemoglobina (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

Figura 41. Niveles de IL6 (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

Figura 42. Niveles de IL8 (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

Figura 43. Niveles de PCR (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

Figura 44. Niveles de TNF- α (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

Figura 45. Niveles de C3 (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

Figura 46. Niveles de C4 (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

Figura 47. Niveles de prealbúmina (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

Figura 48. Niveles de IL6 (medianas) en los pacientes con complicaciones

relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

Figura 49. Niveles de PCR (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

Figura 50. Niveles de IL10 (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

Figura 51. Niveles de TNF- α (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

Figura 52. Niveles de hemoglobina e IL8 (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

Figura 53 Niveles de C3 y C4 (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

Figura 54. Niveles de prealbúmina (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la

FIGURAS

cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

Figura 55. Niveles de hemoglobina (medianas) en los pacientes con necesidad de reintervención de la fractura durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

Figura 56. Niveles de hemoglobina (medianas) en los pacientes con necesidad de reintervención de la fractura durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

Figura 57. Niveles de IL6, IL8, PCR, TNF- α , C3, C4 y prealbúmina (medianas) en los pacientes con necesidad de reintervención de la fractura durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

Figura 58. Niveles de C3 (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

Figura 59. Niveles de hemoglobina, IL6, IL8, PCR, TNF- α , IL10, C4 y prealbúmina (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

Figura 60. Niveles de IL6 (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

Figura 61. Niveles de C3 (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

Figura 62. Niveles de C3 (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

Figura 63. Niveles de hemoglobina, IL8, PCR, IL10, C4 y prealbúmina (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

Figura 64. Área bajo la curva de los niveles al ingreso de IL6, IL8, TNF y PCR para determinar la mortalidad durante el primer año.

Figura 65. Área bajo la curva de los niveles al ingreso de IL6 para determinar la mortalidad durante el primer año.

Figura 66. Área bajo la curva de los niveles al ingreso de IL8 para

determinar la mortalidad durante el primer año.

Figura 67. Área bajo la curva de los niveles al ingreso de TNF- α para determinar la mortalidad durante el primer año.

Figura 68. Área bajo la curva de los niveles al ingreso de PCR para determinar la mortalidad durante el primer año.

Figura 69. Área bajo la curva del modelo de predicción creado.

Figura 70. Asociación entre actividad física y fragilidad. Tras la fractura se produce una pérdida proporcional de pacientes independientes, lo que se traduce en un aumento de pacientes frágiles.

Figura 71. Se muestran los cambios en sangre de, entre otras, TNF alfa, IL6, IL8, IL10, tras desencadenarse la respuesta inflamatoria. Tomada con permiso de Yiu HH, Graham AL, Stengel RF (2012) Dynamics of a Cytokine Storm. PLoS ONE 7(10): e45027 (figura 1).

Figura 72. A la izquierda curva de los niveles de IL6 publicados por Sun, nótese el mínimo cambio entre ingreso y preoperatorio, puesto que todos los pacientes eran operados de urgencia, y

como 1 horas tras la cirugía ya se empieza a elevar la IL6. A la derecha la curva de nuestro estudio.

Figura 73. Teoría sobre la patogénesis del síndrome de fragilidad, con los hipotéticos mecanismos que dan lugar a la fragilidad.

FIGURAS

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Evolución de la n en los distintos momentos del estudio, con la mortalidad de la serie durante el seguimiento.

Tabla 2. Puntuación del índice de Barthel a lo largo del estudio.

Tabla 3. Desglose de las respuestas obtenidas para cada apartado durante el seguimiento (en negrita se remarca la respuesta mayoritaria).

Tabla 4. Resultados del índice de Barthel presentados de forma cualitativa.

Tabla 5. Resultados del EQ5D por apartados, con porcentaje de respuesta para cada uno de ellos durante el seguimiento (en negrita respuesta más frecuente).

Tabla 6 Categorización de pacientes según los niveles de IL10, diferenciados entre mayor o menor a 5pg/mL, en los pacientes que fallecieron durante el primer año y los que sobrevivieron.

Tabla 7. Valores de los distintos marcadores analizados y su significación estadística entre los fallecidos o no durante el primer año.

Tabla 8. Pasos del modelo de predicción de mortalidad al año

empleando solo los marcadores inflamatorios al ingreso. Se observa como quedan en el modelo la IL6 y la PCR.

Tabla 9. Porcentaje de pacientes según la división dicotómica del ASA, del índice de Barthel y de la edad, según su relación con la mortalidad al año.

Tabla 10. Pasos del modelo de predicción de mortalidad al año con todas las variables significativas introducidas. Obsérvese como en el segundo paso desaparece la IL6 y el resto de variables son significativas.

Tabla 11. Puntuación mayoritaria en cada apartado del Índice de Barthel en los tres momentos analizados.

Tabla 12. Grado de dependencia según el índice de Barthel durante el seguimiento

Tabla 13. Comparativa de los resultados analíticos publicados por Beloosesky, Sun y los obtenidos en nuestros pacientes.

Tabla 14. Extracto del modelo de predicción, con las 5 variables finales con significación, y el peso de cada una de ellas ($\text{Exp}(B)$).

RESUMEN

RESUMEN**INTRODUCCIÓN**

La fractura de cadera continúa siendo la causa más frecuente de ingreso en los Servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología en España. Aunque su incidencia ha disminuido levemente en los últimos años, se considera un evento que afecta negativamente por un lado a la esperanza de vida de las personas que la sufren y por otro a la morbilidad de las personas mayores, por su impacto sobre la marcha y sobre su nivel de dependencia. La medición de diversas citoquinas como reflejo del estado inflamatorio del paciente está cobrando interés al haberse demostrado su utilidad, por ejemplo en pacientes politraumatizados, sépticos, o incluso tras infarto de miocardio. Se ha empezado a emplear de manera habitual el término fragilidad para definir el estado fisiológico de los pacientes con dificultades para afrontar un evento estresante que afecte a su homeostasis. En los últimos años está cobrando interés la relación entre la fragilidad de los pacientes y su situación inflamatoria, habiéndose descrito el impacto negativo que sobre la morbi-mortalidad tiene el hecho de constatar un estado proinflamatorio o ser catalogado como persona frágil.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En pacientes mayores de 60 años que sufren una fractura pertrocanterea de cadera, la medición en sangre de los cambios producidos, durante el ingreso hospitalario, en los niveles de IL6, IL8, IL10, PCR, TNF- α , prealbúmina y los factores del complemento C3 y C4, permite predecir el riesgo de fallecer, así como el de complicaciones médicas y quirúrgicas, durante el primer año tras la fractura de cadera. Se plantearon como objetivos demostrar la relación entre las citoquinas citadas y la

RESUMEN

mortalidad, así como las complicaciones, durante el seguimiento. Otro de los objetivos fue la creación de un modelo predictivo de mortalidad de los pacientes que ingresan con fractura pertrocanterea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo sobre pacientes que ingresaban por urgencias y eran diagnosticados de una fractura pertrocanterea de cadera. Se valoró la situación basal de los pacientes en cuanto su marcha, grado de dependencia, empleando el índice de Barthel, y su calidad de vida relacionada con la salud, utilizando el EuroQol5D. Se realizó la medición en sangre de IL6, IL8, IL10, PCR, TNF- α , prealbúmina y los factores del complemento C3 y C4, en cinco momentos: a la llegada a urgencias, justo antes de la intervención, a las 24 horas y 72 horas tras la cirugía y el día del alta. Se recogieron durante un año tras la fractura, la mortalidad, las complicaciones quirúrgicas, complicaciones médicas, complicación infecciosa y necesidad de reintervención. Para el análisis estadístico de la evolución de los marcadores inflamatorios en los momentos de estudio en función de la mortalidad a los 12 meses de seguimiento se empleó el análisis de la varianza de un factor de medidas repetidas. Esta misma estrategia se utilizó para evaluar la evolución de los niveles de marcadores inflamatorios según la aparición de complicaciones de cualquier origen, complicaciones médicas, complicación infecciosa y necesidad de reintervención durante el primer año después del alta hospitalaria. Para el modelo predictivo se empleó la técnica del algoritmo de selección por pasos hacia atrás. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

RESULTADOS

Se analizaron 135 pacientes (76% mujeres), con una edad media de 84,4 años. La mortalidad global desde el ingreso hasta el año de seguimiento fue del 27,9%. La marcha de los sujetos se vio afectada, pasando de un 0,7% de pacientes no deambulantes antes de la fractura a un 8,6% al año de la misma. La puntuación media del índice de Barthel descendió de 81,5 puntos a 75,1 al año, pasando el porcentaje de grandes dependientes (<60 puntos) de un 13,3% a un 21,5% a los 12 meses. La puntuación del Eq5D descendió de 0,659 a 0,337, viéndose afectadas especialmente la esfera de actividades cotidianas y ansiedad / depresión, ámbitos en los que los pacientes se declaraban incapaces de realizar o muy afectados al año de la fractura. Los niveles de IL6 mostraron un comportamiento bifásico, con elevación en el momento del ingreso y posteriormente a las 24 horas de la cirugía, mientras que la PCR, IL8, TNF- α mostraron niveles ascendentes hasta el día posterior a la cirugía para luego ir descendiendo. Los niveles de IL10 fueron difícilmente valorables por el nivel de detección empleado (<5 pg/mL). Los factores C3 y C4 del complemento tuvieron una curva bifásica inversa, con niveles más bajos en el momento del ingreso y a las 24 horas de la cirugía. Las cifras de prealbúmina fueron descendiendo desde el ingreso hasta las 72 horas post-cirugía, para posteriormente ascender hasta el momento del alta. Las cifras de IL6, IL8, PCR, TNF- α eran significativamente más altas ($p<0,05$) en la medición de urgencias entre los pacientes que fallecieron durante el seguimiento, reflejo de una situación proinflamatoria basal, y los que no. Los niveles de IL6, PCR e IL10 estaban más elevados a las 24 horas de la intervención en pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía ($p<0,05$). Las cifras de IL10, medidas tras el tratamiento quirúrgico, fueron mayores entre los pacientes que tuvieron que ser reintervenidos el primer año ($p<0,0001$). El valor de C3 plasmático era significativamente menor en los pacientes

RESUMEN

que tuvieron alguna infección ajena al sitio quirúrgico durante el seguimiento ($p=0,015$). La IL6 y el TNF- α estaban elevados en los pacientes con complicaciones médicas no relacionadas con la intervención quirúrgica ($p<0,05$), mientras que el C3 se encontraba aumentado ($p=0,025$). Se desarrolló un modelo para un paciente cuando ingresa en urgencias por una fractura pertrocanterea con los datos de hemoglobina, PCR, edad, ASA e índice de Barthel con una alta capacidad discriminativa de la mortalidad al año ($AUC=0,857$; $p<0,0001$).

CONCLUSIONES

Desde el punto de vista clínico la fractura pertrocanterea afectó negativamente a los sujetos de nuestro estudio en la marcha, en su grado de dependencia y en su percepción de calidad de vida relacionada con la salud. Los niveles de IL6, IL8, TNF- α y PCR se encontraron más elevados en el momento del ingreso en los pacientes que fallecieron durante el primer año respecto a los que no lo hicieron, reflejo de una situación basal proinflamatoria. Los pacientes que sufrieron complicaciones relacionadas con la cirugía tuvieron niveles más elevados de IL6, PCR e IL10 en la medición postoperatoria. En los pacientes que tuvieron que ser reintervenidos encontramos niveles en sangre de IL10 más elevadas en la medición realizada a las 24 horas de la cirugía. Los pacientes que sufrieron una infección no relacionada con la cirugía tenían cifras más bajas de C3. En aquellos pacientes que sufrieron alguna complicación ajena al sitio quirúrgico la IL6 y el TNF- α estaban más elevados en el momento del ingreso. El modelo predictivo creado con la PCR, hemoglobina, edad, ASA e Índice de Barthel tiene una alta capacidad discriminativa.

SUMMARY

INTRODUCTION

Hip fractures are the most frequent pathology for admission in an Orthopedics Department in Spain. Although its incidence has decreased slightly in recent years, it is still considered an event that negatively affects life expectancy of the people who suffer it and increase morbidity of the elderly, due to its impact on walking and on dependency. Measurement of cytokines to investigate the inflammatory status of the patient is gaining interest since its usefulness has already been demonstrated, for example in trauma patients, septic patients, or even after myocardial infarction. The term frailty is becoming commonly used to define the physiological condition of patients with difficulties in coping with a stressful event that affects their homeostasis. In recent years, the relationship between frailty patients and their inflammatory situation is rising interest, as it has been described the negative impact on morbidity and mortality of having a pro-inflammatory status or being classified as frailty person.

HYPOTHESES AND OBJECTIVES

In patients older than 60 years old who suffer an intertrochanteric hip fracture, measuring of blood changes, during hospitalization, in the levels of IL6, IL8, IL10, CRP, TNF- α , prealbumin and complement factors C3 and C4, allows to predict the risk of dying, as well as that of medical and surgical complications, during the first year after such a fracture. The objectives were to demonstrate the relationship between the already named cytokines and mortality, as well as complications, during follow-up. Another objective was to create a predictive model of mortality of patients admitted due to an intertrochanteric fracture.

RESUMEN

MATERIAL AND METHODS

A prospective study was designed on patients who were admitted with an intertrochanteric fracture. The baseline situation of the patients was evaluated in terms of their walking ability, degree of dependence, using the Barthel index, and their quality of life related to health, using the EuroQol5D. The blood measurement of IL6, IL8, IL10, CRP, TNF- α , prealbumin and the complement factors C3 and C4 was carried out in five moments: on arrival at the emergency room, just before the surgery, at 24 hours and 72 hours after the intervention and the day of discharge. The follow up was performed during one year after the fracture. Mortality, surgical complications, medical complications, infectious complication and need for reoperation were collected during follow up. For the statistical analysis of the relationship between inflammatory markers and mortality at 12 months of follow-up, the analysis of the variance of a factor of repeated measures was used. This same strategy was used to evaluate the evolution of levels of inflammatory markers according to the appearance of surgical complications, medical complications, infectious complication and the need for reoperation during the first year after hospital discharge. For the predictive model we used the technique of the selection algorithm by backward steps. In all hypothesis contrasts the null hypothesis was rejected with a type I error or error α less than 0.05.

RESULTS

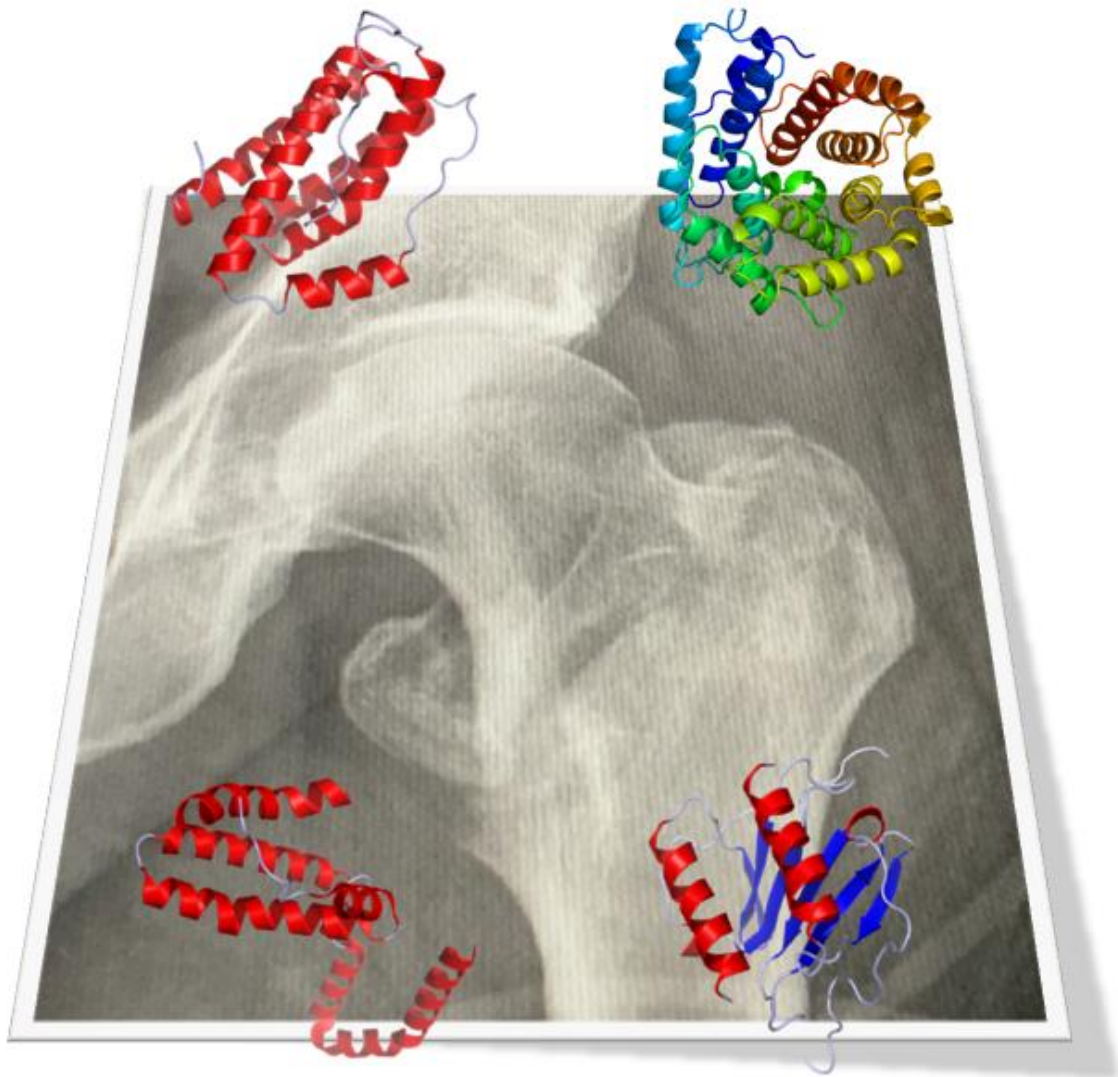
We analyzed 135 patients (76% women), with a mean age of 84.4 years old. The overall mortality from admission to one year of follow-up was 27.9%. The walking ability of the subjects was affected, hiking from a 0.7% of non-ambulatory patients before the fracture to an 8.6% one year later. The average score of the Barthel index fell

from 81.5 points to 75.1 after one year, with the percentage of highly dependents (<60 points) going from 13.3% to 21.5% at 12 months. The Eq5D score descended from .659 to .337, especially affecting the area of daily activities and anxiety / depression, in which patients declared themselves incapable of performing or very affected one year after the fracture. Levels of IL6 showed a biphasic behavior, with elevation at the time of admission and later on at 24 hours after surgery, while CRP, IL8 and TNF- α showed an ascending level until 24 hours after surgery when they started going down. IL10 was difficult to assess because of the level of detection used in the laboratory (<5 pg / mL). Complement factors C3 and C4 had an inverse biphasic curve, with lower levels at the time of admission and at 24 hours after surgery. Prealbumin measurements decreased from admission until 72 hours post-surgery, to later on ascend until the time of discharge. IL6, IL8, CRP, TNF- α levels, in the measurement performed at the emergency room, were significantly higher ($p < 0.05$) in patients who died during follow-up, reflecting a baseline pro-inflammatory situation, than those who did not. The levels of IL6, CRP and IL10 were higher at 24 hours after surgery in patients with complications related to surgery ($p < 0.05$). IL10 figures, measured after surgical treatment, were higher among patients who had to be operated due to a complication in the first year ($p < 0.0001$). The plasma level of C3 was significantly lower in patients who had some infection outside the surgical site during follow-up ($p = 0.015$). IL6 and TNF- α were elevated in patients with medical complications unrelated to the surgical intervention ($p < 0.05$), while C3 was increased ($p = 0.025$). A predictive model was developed for a patient admitted to an emergency room for an intertrochanteric fracture with data on hemoglobin, CRP, age, ASA and Barthel index with a high discriminative capacity of mortality at one year ($AUC = 0.857$, $p < 0.0001$).

RESUMEN

CONCLUSIONS

From the clinical point of view, intertrochanteric fractures negatively affected the subjects of our study in their walking ability, degree of dependence and perception of quality of life related to health. Levels of IL6, IL8, TNF- α and CRP were higher at the time of admission in patients who died during the first year than those who did not, reflecting a pro-inflammatory baseline situation. Patients who suffered complications related to surgery had higher levels of IL6, CRP and IL10 in the postoperative measurement. In patients who had to be operated again during follow up, we found higher blood levels of IL10 in the measurement made 24 hours after surgery. Patients who suffered an infection unrelated to surgery had lower C3 numbers. In those patients who suffered some complication outside the surgical site, IL6 and TNF- α were higher at the time of admission. The predictive model created with the CRP, hemoglobin, age, ASA and Barthel Index has a high discriminative capacity.



1. INTRODUCCIÓN

Más vale prevenir que curar. Esta frase, atribuida al humanista Erasmo de Rotterdam, forma parte del refranero popular español y, según el Instituto Cervantes, significa que es mejor adoptar los medios necesarios para que una situación no desemboque en un final sin solución alguna. Cuando se comienza la formación universitaria, en especial en Medicina, cae un poco en el olvido, poniéndose más énfasis en el curar que en el prevenir. Afortunadamente, al avanzar en la carrera profesional nos damos cuenta de lo acertado del refrán, y vemos la prevención como algo imprescindible, y no es sino cuando fracasa esta primera parte del buen acto médico, cuando toca poner en marcha toda la maquinaria para poder curar.

Este refrán, tan escuchado por todos, ha supuesto el núcleo sobre el que se construye esta tesis doctoral, con una salvedad. En el origen de la investigación que da pie a esta obra, la idea, que lanzó efectivamente el proyecto, fue pensar que **“más vale predecir que curar”**. Y es que nos enfrentamos cada día con una patología, la fractura de cadera en los ancianos, sobre la que se llevan décadas dedicando numerosos esfuerzos sin que la mejoría de los resultados, aunque los ha habido, haya sido todo lo buena que podríamos desear, sobre todo en términos de mortalidad y de repercusión sobre la calidad de vida de nuestros pacientes. Es quizás esta frustración, casi diaria, de no entender porque pese a “curarse” muchos de nuestros pacientes no consiguen librarse de algunos de estos malos resultados. Y como decía, el foco de atención pasó no a prevenir, pues los pacientes a estudio ya han sufrido la fractura de cadera, sino a predecir, cuál de estos pacientes va a tener más complicaciones o menos probabilidad de supervivencia durante su recuperación. La predicción de qué pacientes tienen más riesgos de complicaciones tras su fractura puede permitir focalizar los esfuerzos sobre ellos, no solo en el periodo inicial, sino en los meses posteriores hasta su total recuperación. Porque qué mejor que una herramienta de predicción para seleccionar

aquellos sujetos que más se van a beneficiar de unos recursos, que mejor manera de justificar nuestras actuaciones que apuntando objetivamente a un grupo de pacientes que si reciben la misma atención que el resto tienen más posibilidades de evolucionar insatisfactoriamente, y por tanto requieren de medidas diferentes.

Estamos ya metidos en el siglo XXI, donde la prevención cada vez cala más en el médico, y nos estamos dando cuenta de que en muchas ocasiones predecir algo, que no se puede prevenir, tiene innumerables ventajas. Los análisis de los perfiles genéticos individuales que permiten predecir la probabilidad, por ejemplo, de aparición de un determinado tumor, estén popularizándose cada vez más, y están siendo utilizados como herramienta terapéutica, tratando a pacientes señalados genéticamente antes incluso de que su tumor se desarrolle. Nos adentramos por tanto en la era de la predicción, donde encontrar marcadores genéticos, moleculares, séricos, se convierte en una necesidad para poder comenzar el tratamiento antes incluso de que aparezcan los problemas.

Esta tesis, en definitiva, trata sobre eso, más vale predecir que curar.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA FRACTURA DE CADERA.

La fractura de cadera en los pacientes ancianos es la **causa más frecuente de ingreso** hospitalario en los servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología en España (1). Es una lesión de creciente importancia en el conjunto de la sociedad, tanto en términos económicos como sociales, que afecta directamente a los que la padecen e indirectamente a su estructura de apoyo.

El **envejecimiento de la población** española es una realidad como constatan los datos del Instituto Nacional de Estadística (1), que recogen como la población mayor de

65 años pasó de representar el 14,92% de los habitantes en 1997 al 16,62% en 2008, una tendencia al alza que según los modelos predictivos actuales parece que se mantendrá durante los próximos años. En la década 2008 – 2018 el mayor incremento poblacional en España se está produciendo en el grupo de edad de mayores de 64 años, que está creciendo un 19,2% (2). Mucho está publicado (3) sobre los motivos de este envejecimiento, pero entre las razones que más frecuentemente se esgrimen está la reducción de la tasa de mortalidad, sobre todo infantil, la mejora de las condiciones de vida, así como el descenso gradual de la tasa de natalidad. Los movimientos migratorios han modificado levemente la tendencia al envejecimiento que se predecía a principios de siglo, pues se produjo en pocos años un aumento de población joven, y además han contribuido notablemente al aumento de la tasa de natalidad. No obstante, no ha sido suficiente para poder alterar esta tendencia al envejecimiento de la población que dará lugar a un aumento de la prevalencia de patologías como la que nos atañe.

La fractura petrocantérea de cadera es un problema de salud creciente a nivel mundial. Los estudios de Dhanwal en 2011 (4) y de Kanis en 2012 (5) han reconocido no obstante la enorme variación en el riesgo de sufrir una fractura de cadera según el país. Los países del norte de Europa, particularmente Dinamarca y Suecia, tienen la incidencia más alta a nivel mundial con >250 fracturas por 100.000 habitantes al año. La incidencia más baja se da en países como Sudáfrica, Túnez o Ecuador, aunque los autores reconocen la menor calidad de los datos provenientes de estos países. En los países de nuestro entorno se sigue la tendencia observada de reducción de la incidencia desde los niveles del norte de Europa a niveles más bajos en el sur del continente, de 150-250 fracturas por 100.000 habitantes y año.

En **España** existen cifras dispares de **incidencia**, pues muchos estudios se han centrado en incidencias autonómicas o provinciales. En 1989 Díez (6) publicó una

incidencia por 100.000 habitantes y año en Barcelona de 115,6 en varones y 252,2 en mujeres mayores de 45 años. En 1993 Sosa et al (7) publicaron cifras globales de incidencia para hombres y mujeres de 161 fracturas /100.000 habitantes / año. En 1993 Sanchez et al (8) hablaban de una incidencia en la provincia de Zamora de 100,6 fracturas / 100.000 habitantes / año. Más recientemente, en 2002, Serra et al (9), con datos del Ministerio de Sanidad, aportaron cifras de incidencia global a nivel nacional de 517 casos por 100.000 ancianos y año (270 casos / 100.000 varones y 695 / 100.000 mujeres).

En los últimos años se han publicado trabajos observacionales en los que se presentan cifras de incidencia a nivel nacional. Cabe destacar la publicación del Instituto de Información Sanitaria dependiente del Ministerio de Sanidad y Política Social de 2010 (1), titulada “La atención a la fractura de Cadera en los Hospitales del SNS”. En ella se publica una incidencia para 2008 de 103,76 casos por 100.000 habitantes, concentrándose el 92% de los casos en población mayor de 65 años. Esta tasa supuso un aumento del 17,77% respecto de los datos que tenía el Ministerio de 1997, lo que equivalía a un incremento interanual de un 1,5%. La distribución por sexos se mantuvo estable en el periodo 1997 – 2008 con una proporción de 3 mujeres por cada varón, aunque sí se observó un aumento de la edad media de los pacientes ingresados, de 78,07 años en 1997 a 80,46 años en 2008. Las tasas por grupos de edad para el año 2008, mostraron un incremento progresivo con la edad, en ambos sexos, sobre todo en los grupos a partir de 70 años. Para los grupos de edad que no superaban los 55 años, se constató una tasa ligeramente superior en varones, al tratarse probablemente de fracturas de alta energía, mientras que a partir de esa edad las diferencias fueron incrementándose a favor de las mujeres, hasta alcanzarse la mayor diferencia en el grupo de edad comprendido entre los 90 y 94 años. Los grupos de edad menores a los 75 años no

alcanzaron los 100 casos por 100.000 habitantes. A partir de los 75 años, la tasa aumentó de forma exponencial hasta alcanzar los 2.534 casos por 100.000 habitantes para el grupo de edad de entre los 90 y 94 años, siendo la tasa en este grupo de 2.852 para mujeres y de 1.711 para varones. La incidencia de fractura de cadera para la población de más de 95 alcanzó la mayor tasa, con 2.976 por 100.000 habitantes (3.242 para mujeres y 2.160 para varones).

Otro trabajo de relevancia para tener una visión precisa de la incidencia de la fractura de cadera en España es el de Azagra (10) publicado en 2015 y que recoge la incidencia de fracturas de fémur proximal en mayores de 65 años en todas las Comunidades Autónomas, entre los años 1997 - 2010. Obtuvieron la información de las bases de datos del Ministerio de Sanidad y Política Social cuyos registros provenían del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de cada paciente atendido en todos los hospitales del país. Los autores resaltan la importancia de la edad como factor muy importante al hablar de incidencia, dado que de acuerdo a sus resultados el 85,4% del total de fracturas de fémur suceden en los mayores de 75 años (86,7% en mujeres y 80,7% en varones). El envejecimiento progresivo de la población ya comentado explicaría estas cifras, recalcando la dimensión del problema en los próximos años. Otro factor a tener en cuenta es el llamado «efecto cohorte» de la población que ya se ha demostrado en algún estudio (11). Este efecto habría afectado a toda la población nacida en un período determinado de una manera semejante. En el caso de España es relevante en la población que nació hacia 1925 o anteriormente y su desarrollo óseo se produjo entre los años 1935-1950. Este periodo se asocia a recursos alimentarios escasos para la población por encontrarse en períodos de guerra y posguerra en Europa, especialmente en España.

Hay estudios que demuestran un **cambio de tendencia en la incidencia** de fractura de fémur en España en los últimos años. Etxebarria-Foronda et al (12) observaron en su estudio de incidencia entre los años 2000 – 2012 que si bien las tasas brutas aumentan un 2,1% anual de forma global en España, las tasas ajustadas por edad habrían ralentizado su progresión en los últimos años, sobre todo en mujeres menores de 75 años, con una reducción anual del 2,4%. Por contra en el grupo de mujeres por encima de 85 años se apreció un incremento en la tasa total de incidencia (0,58%). Esto podría deberse a los efectos de cohorte antes mencionados, y también se ha planteado alguna otra influencia, como el uso generalizado de fármacos antirresortivos, especialmente en mujeres menores de 75 años.

Fuera de España se están publicando datos que corroboran esta reducción en la incidencia de fracturas de cadera en los últimos años. Abtahi ha publicado un descenso en la incidencia de fracturas de cadera en Dinamarca entre 1995 y 2010 de un 31% en mujeres y un 19% en varones (13). También en Suecia Karampampa observó un descenso en la incidencia de fracturas de cadera entre 1995 y 2010, con una disminución de un 1% al año de media, destacando este autor como, sin embargo, la supervivencia al año se ha mantenido igual en todo el periodo estudiado (14). Brauer publicó el descenso observado en la incidencia de fracturas de cadera entre 1985 y 2005 (**Fig. 1**), en el que se puede observar cómo, paralelamente al aumento en el uso de fármacos para la osteoporosis desde 1995, la incidencia fue disminuyendo (**Fig. 2**) (15). Sin embargo, Lewiecki encontró un cambio en esta tendencia descendente. Este autor halló un aumento de 11.000 fracturas de cadera sobre la incidencia esperada en mujeres por encima de 65 años, en el periodo 2013, 2014 y 2015, achacándolo al descenso en los tratamientos prescritos para la osteoporosis debido a la publicación de diversos efectos secundarios asociados a estos medicamentos (16).

From: **Incidence and Mortality of Hip Fractures in the United States**

JAMA. 2009;302(14):1573-1579. doi:10.1001/jama.2009.1462

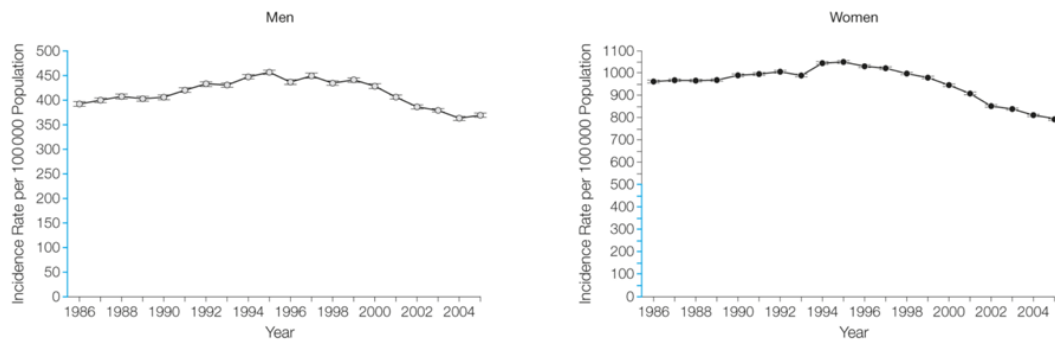


Figura 1. Cambios en la incidencia de fracturas de cadera entre 1985 y 2005 en EEUU.

Llamamos la atención sobre el comienzo en el descenso en la incidencia a partir de 1995.

From: **Incidence and Mortality of Hip Fractures in the United States**

JAMA. 2009;302(14):1573-1579. doi:10.1001/jama.2009.1462

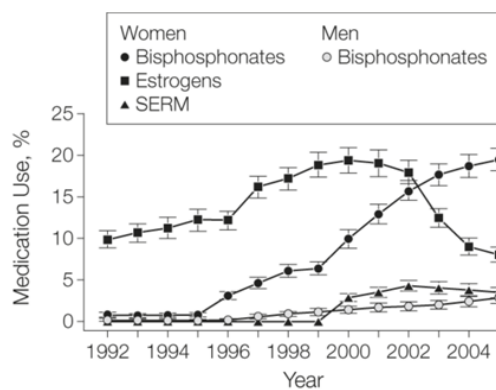


Figura 2. Empleo de medicación para la osteoporosis en EEUU entre 1992 y 2005.

Obsérvese como coincide el aumento en el uso de tratamientos para la osteoporosis en 1995, con el descenso de la incidencia que se observa en la Fig. 1.

1.2 IMPACTO ECONÓMICO DE LA FRACTURA DE CADERA EN EL ANCIANO.

Se estima que en la Unión Europea se producen anualmente unas 640.000 fracturas osteoporóticas, estimándose el coste del tratamiento de éstas en 25.000 millones de euros, a los que hay que añadir el cuidado de los pacientes al año siguiente de sufrir la fractura, que podría ascender a 15.000 millones de euros (17). Este coste podría ser mayor, ya que no tiene en cuenta los tratamientos más allá del primer año desde la fractura de cadera, tras el que se continúa en muchas ocasiones con tratamientos derivados de la lesión (18).

La Organización Mundial de la Salud tiene entre sus programas de salud uno dedicado al envejecimiento, tratando de manera destacada el problema de las caídas. Ha publicado varios informes sobre la temática, y en concreto uno sobre los costes de las caídas (19), en el que analiza los datos de varios países desarrollados. Recoge como en Irlanda en el año 2002 la fractura de cadera supuso la lesión más costosa en pacientes por encima de 65 años, con un gasto de \$9,4 millones. En Reino Unido en el año 2000 se estimó un coste para el *National Health Service* de \$138 millones anualmente. En Finlandia, el **70% del coste de lesiones debidas a caídas se destinaron a la atención de fracturas de cadera**. En Canadá se estimó en el año 2004 – 2005 un coste de hospitalización de cada fractura de cadera de \$16.525, con un coste anual en la Columbia Británica Canadiense de \$67millones.

Otro dato a destacar es el coste de la atención tras la hospitalización. En Reino Unido se ha calculado que el coste de los hospitales de larga estancia tras el alta supone el 41% de todos los gastos derivados de una fractura de cadera.

Los últimos datos oficiales disponibles sobre el impacto económico de la fractura de cadera en España los arroja la publicación del Instituto de Información Sanitaria de 2010 (1). Según ésta el coste global en 2008 de los casos de hospitalización en el SNS como consecuencia de una fractura de cadera ascendió a 395,7 millones de euros, lo que supuso un incremento del 131,17% respecto a los costes en 1997, estimados en 171,2 millones de euros. Ciertamente es que tras eliminar el efecto del incremento de los precios sobre el coste dicho crecimiento resultó algo menor, del 56,90%, lo que deja cifras más comparables de un aumento del coste medio durante todo el periodo analizado del 15,67%, lo que supone una tasa de variación interanual de un 1,32%. En 2008 el coste medio por paciente dado de alta fue de 8.365,25 euros. Es interesante la diferenciación que se hace del coste del ingreso según el destino del paciente, alcanzando los pacientes que fallecen el coste más alto de 8.924,26 euros, seguido del alta a centro socio-sanitario, 8.573,08 euros, y otro tipo de alta, 8.489,99 euros.

La dimensión del problema queda patente cuando se constata que en 2008 la **fractura de cadera representó un 2,58% del coste total de hospitalización en España**, o que el coste asociado a la fractura de cadera es aproximadamente el doble que el coste medio del paciente hospitalizado para el total de admisiones de 2008. Otro dato llamativo es el incremento del coste global pese a la reducción que se ha producido en la estancia media desde los 16,05 días de 1997 a los 13,34 días de 2008.

En el análisis de coste de una patología se deben considerar siempre los costes indirectos que se generan, no por el propio paciente o sus cuidados sino por la repercusión que tiene en su entorno. El factor al que más se achaca un mayor gasto indirecto es la pérdida de productividad de los familiares directos del paciente, secundaria a la necesidad de días de permiso en la fase aguda o de excedencia en el

cuidado a largo plazo, así como la posibilidad de aparición de patologías derivadas de la faceta de encargado del paciente como el síndrome del cuidador quemado. Las cifras son difíciles de dar por las muchas variables que se pueden tomar en cuenta, pero en el año 2000 se estimó en \$40.000 al año en el Reino Unido(20). Estos números pueden ser muy variables, oscilando entre los \$8.500 anuales si se estima que el 0,01% de los cuidadores dejan su trabajo anterior, hasta los \$170.000 / año en el escenario más negativo del 0,2% de los cuidadores dejando su trabajo.

1.3 MORBIMORTALIDAD DE LA FRACTURA DE CADERA EN EL ANCIANO.

La mortalidad asociada a la fractura de cadera es otro de los motivos por el que se dedica tanta atención a esta lesión. Tan importante es, que hay autores que han concluido que la fractura de cadera parece ser la causante de la mitad de todas las muertes tempranas en pacientes con lesiones del sistema músculo-esquelético (21).

En la descripción de la mortalidad es conveniente diferenciar el momento en el que se produce ésta. Podríamos diferenciar la mortalidad tras fractura de cadera en diferentes fases: la mortalidad precoz y tardía. La mortalidad precoz incluiría la prequirúrgica, la intrahospitalaria y al mes. La mortalidad tardía comprendería la mortalidad tras el primer mes de la fractura.

En cuanto a la **mortalidad intrahospitalaria**, el Ministerio de Sanidad a través del Sistema de Información Sanitaria, disponible en internet (22), basado en los CMBD hospitalarios, permite acceder a las cifras de mortalidad intrahospitalaria desde el año 2001, cuando ésta se situaba en el 5,08% de algo más de 39.000 fracturas, hasta 2012,

cuando la cifra fue de 5,13% entre 49.000 fracturas. Es relevante resaltar como han permanecido prácticamente invariables las cifras pese al transcurso de 11 años entre los datos. Otro dato a tener en cuenta, y que se ha mantenido en el tiempo, es la diferente mortalidad entre varones y mujeres, observándose en 2008 un riesgo de muerte para los varones 1,7 veces superior al de las mujeres durante el ingreso. Entre las causas que se esgrimen para explicar esta diferencia entre sexos se citan el peor estado general de los varones al ingreso, el mayor número de comorbilidades, el mayor impacto sobre la situación basal y la mayor tasa de mortalidad general de los hombres para un mismo grupo de edad (23).

El **exceso de mortalidad** tras una fractura de cadera está bien descrito. Estas muertes son en parte debidas a la comorbilidad y en parte relacionadas directamente o indirectamente con la propia fractura. Kanis JA et al (24) estudiaron 160.000 fracturas de cadera en una población de 28,8 millones de personas del registro sueco, y vieron que, en todas las edades, el riesgo de muerte estaba llamativamente elevado respecto a la población general inmediatamente tras la fractura. Posteriormente el riesgo disminuía de forma paulatina hasta los 6 meses, momento a partir del cual se mantenía permanentemente más elevado que para la población general. Estos autores concluyeron que las muertes relacionadas directamente con la lesión en la cadera suponían entre el 17 – 32%, según la edad, de las defunciones. Un meta-análisis belga (25) cuantificó el exceso de mortalidad en mujeres con fractura de cadera de 80 años, teniendo un aumento respecto de la población general del 8, 11, 18 y 22% a los 1, 2, 5 y 10 años respectivamente, y en varones del 18, 22, 26 y 20% en los mismos periodos. La explicación que ofrecen es que el exceso de mortalidad se debe a la condición de fragilidad pre-fractura unido a las consecuencias de la misma: deterioro funcional, pérdida de fuerza muscular, deterioro cognitivo, malnutrición, disminución de actividad

física y aumento del riesgo de caídas. Algunos estudios (26) sugieren que se mueren más a los 2 años aquellos con mejor situación funcional previa, luego pudiera ser que la fractura de cadera en sí misma acelerase la fragilidad de determinados ancianos por otros mecanismos inflamatorios o inmunomediados.

El trabajo de Mundi et al (27) clarifica los cambios en la mortalidad de las fracturas de cadera en las últimas décadas, pues realizaron una búsqueda de todos los artículos publicados entre 1950 y 2013 en los que se hablara sobre la mortalidad al año de cualquier fractura de cadera intervenida. Tras analizar 70 artículos encontraron que la mortalidad en los 80 era del 24%, en los 90 del 23% y del 21% desde 1999, lo que demuestra que, a nivel mundial, esta **tasa se ha mantenido bastante estable en el tiempo** pese a todos los esfuerzos dedicados, de manera similar a lo que ya se ha comentado con la mortalidad intrahospitalaria.

En **España** las cifras son dispares, Sánchez-Crespo et al (28) publicaron una tasa de **mortalidad al año** del 18,6%, pero solo incluyeron pacientes con demora hasta la cirugía; Navarrete et al describen también una mortalidad del 18% al año (29); de forma similar González-Zabaleta et al (30) publicaron en mayo de 2015 una mortalidad al año de 18,6% en su serie de 199 pacientes. Sin embargo, otros autores como Ojeda, en su Tesis Doctoral (31) hablan de cifras más altas, del 31%, en una serie de 556 pacientes de 2004.

De entre los distintos tipos de fractura de cadera, parece que las **extracapsulares** parecen tener **mayor mortalidad** al año frente a las intracapsulares, 38% frente al 29%, según el trabajo de Keene et al (32) de 1993 en pacientes británicos, dato corroborado por autores como Karagiannis y Fox (33, 34).

La inmovilidad que provoca esta lesión produce una alta **morbilidad** debido a los riesgos de trombosis, embolias y otras afecciones como úlceras e infecciones lo que supone un problema sanitario de marcada importancia, cuyos efectos se pueden apreciar ya en los primeros treinta días tras el alta, con una tasa de reingreso de 9,35% según ha publicado Pollock et al (35). Los pacientes afectados ven además comprometida su deambulación y su independencia (30), lo que conlleva no solo un problema médico, sino un problema familiar y social.

Son dispares las estimaciones respecto a la **pérdida de capacidad funcional**. Para algunos autores (36) sólo el 60% de los pacientes habrán recuperado su capacidad de deambulación a los 6 meses del alta. Se estima que las posibilidades de presentar un déficit permanente en algunas de las actividades básicas de la vida diaria son del 40% al 50% tras presentar una fractura de cadera (37). Un estudio prospectivo de 2004 (38) estimó que la pérdida de funcionalidad al año de haber padecido una fractura de cadera alcanza el 24% siendo el estado funcional del paciente al alta el mejor marcador pronóstico de la capacidad de recuperación de la funcionalidad del paciente a largo plazo. En los pacientes de edad igual o superior a 80 años, que tras la fractura de cadera regresan a casa y no presentan ningún déficit en las ABVD, la expectativa de vida es de 2,3 años superior respecto a los que sí presentan algún déficit.

La tasa de institucionalización prolongada tras una fractura de cadera es elevada, estimándose que entre el 15 – 25% de los pacientes que eran independientes y vivían en su domicilio pasan al menos un año en alguna institución tras la fractura de cadera (36).

1.4 MEDIADORES INFLAMATORIOS. UTILIZACIÓN CON FINES PRONÓSTICOS.

El **sistema inmune** es una compleja red diseñada para proteger al huésped de amenazas tanto internas como externas. Se organiza en dos grandes tipos de respuestas, la innata y la adquirida, subdividiéndose esta última en otras dos respuestas, humoral y celular (39).

La **respuesta innata** es inmediata y rápida. Los mecanismos defensivos incluyen la acción de los neutrófilos y los macrófagos, que pueden fagocitar y destruir patógenos. Aunque habitualmente efectiva en su labor de defensa del organismo, su acción produce a la vez efectos deletéreos, especialmente sobre los tejidos circundantes. Otras de sus características es que no tiene memoria y no es específica, por lo que la respuesta no mejora con el tiempo.

La **respuesta adaptativa** es más lenta respondiendo ante agresiones. Sin embargo, tienen dos importantes características que la diferencian de la innata: es antígeno específica y tiene memoria, lo que permite identificar rápidamente aquellos antígenos con los que ya se ha estado en contacto previamente. La acción de la respuesta adaptativa se lleva a cabo de dos maneras:

- Inmunidad humoral: basada en la producción de anticuerpos por los linfocitos B y las células plasmáticas.
- Inmunidad celular: basada en la interacción entre linfocitos T citotóxicos y T helper y otras células diana.

Las células que participan en el sistema inmune producen una variedad de moléculas que les permiten comunicarse unas con otras y orquestar una respuesta explosiva y a la vez autolimitada contra las agresiones.

Concretamente las **citoquinas** son potentes mediadores glicoproteicos con las siguientes propiedades:

- Señalización intercelular y coordinación de la respuesta inmune (son las hormonas del sistema inmunológico).
- Son liberadas por las células al sistema circulatorio o al tejido circundante.
- Se unen a receptores de alta afinidad.
- También son producidas por células no inmunes, como por ejemplo endoteliales, fibroblastos, etc.

1.4.1 NOMENCLATURA:

Las **citoquinas** son proteínas *hormon-like* que permiten a las células del sistema inmune comunicarse, y juegan un papel central en la iniciación, perpetuación y autolimitación de la respuesta inmune. La nomenclatura de las citoquinas es habitualmente confusa por razones históricas. Inicialmente se empleaba el término linfoquina, para describir a las producidas por los linfocitos, mientras que se usaba monoquinas para las sintetizadas por monocitos o macrófagos. Esta diferenciación demostró rápidamente su imprecisión, pues se confirmó que una misma citoquina podía ser producida por muchos tipos celulares, macrófagos, linfocitos, células endoteliales, fibroblastos... Y sobre todo que moléculas denominadas linfoquinas eran producidas también por monocitos, sucediendo algo similar con las monoquinas y los linfocitos.

Para eliminar estas confusiones se llegó al término **citoquina**, que identificaba globalmente a las **moléculas mediadoras de la respuesta inmune**.

Otro hecho que generó confusión radicaba de los distintos grupos de investigación, que iban nombrando sustancias por las acciones que realizaban. Así por ejemplo la interleuquina 6 (IL-6) fue inicialmente identificada según sus efectos, como un factor que aumentaba la producción de anticuerpos por las células B (*B-cell stimulating factor*, BSF), como el *hybridoma growth factor* (HGF), o como modulador de los reactantes de fase aguda.

Así pues el término interleuquina ha mejorado mucho la nomenclatura. Una vez que un factor ha sido suficientemente caracterizado es designado como interleuquina. Aunque este método no acaba del todo con la confusión pues hay que remarcar que no solo los leucocitos producen estas moléculas. Pese a este consenso en la forma de denominar a las moléculas mediadoras de la respuesta inmune, hay algunas que han conservado su terminología inicial, como son los factores estimulantes de colonias (CSF), el interferón (IFN), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), etc. Estos nombres suelen representar su acción más característica, aunque hoy en día sabemos que es una de muchas.

1.4.2 MEDICIÓN DE CITOQUINAS

La medición de las citoquinas se puede realizar bien en su forma soluble, o su presencia en un determinado tejido.

- **Medición en una muestra de tejido:**
 - Se realiza habitualmente con análisis inmunohistoquímicos. Es un tipo de determinación que se realiza sobre todo a nivel experimental.

- Mediciones **solubles**:
 - **Ensayos biológicos**: permite cuantificar la acción de una determinada citoquina sobre una línea celular. Es la más sensitiva para determinar el efecto de una citoquina, sin embargo es poco específica, y difícil de realizar. Son de utilidad limitada cuando se estudian muestras biológicas complejas.
 - **Inmunoensayos**: Se basa en la utilización de anticuerpos para capturar y detectar una citoquina específica. El método más empleado es el *ELISA*. Es un método más sencillo y reproducible que un ensayo biológico.

Artefactos: la cantidad medida de citoquinas puede diferir de la realmente presente por diferentes motivos, como puede ser la presencia de proteasas, la presencia en la muestra de receptores solubles que se unan a las citoquinas e interfieran en su unión con los anticuerpos, la absorción de las citoquinas por proteínas de la matriz empleada en la medición, por ejemplo glicosaminglicanos, que impida la detección con los análisis estándar, etc.

Estas dificultades están llevando a muchos investigadores a analizar la expresión de mRNA directamente, lo que aumenta la precisión, con la salvedad de que no siempre se correlaciona la expresión de mRNA con la cantidad final de proteína. Otro método de detección también empleado es el Western blot, aunque se trata de una técnica cualitativa.

1.4.3 ACCIÓN DE LAS CITOQUINAS EN LA INMUNIDAD NORMAL

Los **mecanismos de acción** de las citoquinas se dividen en dos grandes grupos:

- **Contacto directo** célula – célula, a través de la membrana, como la llevada a cabo por el TNF-alfa

- **Mediadores solubles**, liberados para producir una respuesta a distancia, incluso en órganos distintos, como la producida por la IL-6 estimulando la liberación de reactantes de fase aguda del hígado.

Las **funciones más importantes** de las citoquinas son:

- **Presentación de antígenos:** Estabilizan la interacción entre células presentadoras de antígenos (macrófago, célula dendrítica, etc.) y los linfocitos T. El perfil de citoquinas presente en la interacción es fundamental para determinar el subtipo de célula T que se desarrollará.
- **Amplificación de la respuesta inflamatoria:** la presencia predominante de determinadas citoquinas produce efectos de retroalimentación positiva, que pueden incluir entre otras reclutamiento de células inflamatorias, inhibición de migración celular, proliferación de células T, aumento de la expresión antigénica, estimulación de células T y B.
- **Migración celular:** existe un determinado subtipo de citoquinas, englobadas bajo la denominación de quimiocinas, cuya función consiste en unirse a receptores específicos de membrana para inducir la migración celular a determinados tejidos.
- **Retroalimentación negativa:** Supone una importante función dentro de la respuesta inmune, pues la presencia de determinadas citoquinas produce una regulación a la baja de la inflamación que previene una respuesta excesiva y dañina para el organismo. Entre las citoquinas con esta función se encuentran las prostaglandinas, el TGF-beta, la IL35 y la IL10. Esta última desactiva los macrófagos lo que consecuentemente produce una disminución en la producción de citoquinas por las células T.

1.5 MEDIADORES INFLAMATORIOS DE INTERÉS PARA EL PRESENTE ESTUDIO

Los **reactantes de fase aguda** representan un fenómeno fisiopatológico fundamental, que acompañan a la inflamación y a la lesión tisular. Las primeras evidencias de la existencia de este fenómeno de fase aguda fueron descritos con el descubrimiento de la **proteína C reactiva** (PCR) en el contexto de infecciones respiratorias por Neumococo a principios del siglo XX por Tillett et al (40).

Las proteínas de fase aguda se definen como aquellas proteínas cuyas **concentraciones séricas aumentan o disminuyen al menos un 25% durante la respuesta inflamatoria**.

Estos cambios en los niveles de reactantes de fase aguda son el resultado de los efectos de las citoquinas. Durante el proceso de inflamación las citoquinas son inicialmente producidas por macrófagos, monocitos y una variedad de diversas células. Las citoquinas más relevantes en la respuesta de fase aguda son la interleuquina IL-6, IL-1 beta, factor de necrosis tumoral - alfa y el interferón gamma. De éstas la **IL-6** es considerada **la mayor inductora de gran parte de los reactantes de fase aguda**, tal y como describieron Gauldie et al (41). Las citoquinas implicadas en la respuesta de fase aguda forman parte de una enorme y compleja red de señalización que consiste en otras citoquinas, hormonas, antagonistas de receptores de citoquinas, receptores circulantes (como los de TNF- α e IL-6), etc.

Existen variaciones en los patrones de producción de citoquinas en diferentes procesos inflamatorios, que desencadenan diversas respuestas fisiológicas, de comportamiento, bioquímicas, nutricionales, etc. Clínicamente la medición de los niveles en sangre de reactantes de fase aguda es útil porque refleja la presencia y la

intensidad de un proceso inflamatorio. Sin embargo, los cambios en los niveles no son específicos de ningún proceso en particular.

1.5.1 PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

La **proteína C reactiva** (PCR) es un reactante de fase aguda que influye en múltiples etapas de la inflamación (42). Una de sus principales funciones es la de unirse a la fosfocolina, lo que permite reconocer tanto los patógenos que presentan esta molécula como los fosfolípidos liberados por células que se encuentran dañadas. La PCR puede activar el complemento y unirse a células fagocitarias, lo que sugiere que puede iniciar el proceso de eliminación de patógenos y de células marcadas a través de una respuesta inflamatoria humoral y celular. La rápida presencia de la PCR en la respuesta inflamatoria indica que se trata de un componente de la **inmunidad innata**.

La PCR juega un papel en la defensa del organismo así como en la eliminación de células necróticas y apoptóticas. Tiene efectos pro y antiinflamatorios. Entre los **efectos proinflamatorios** encontramos la activación de la cascada del complemento, la potenciación sobre los monocitos de los efectos de citoquinas inflamatorias y la liberación de receptores de IL-6. Estas acciones hacen que la respuesta en un tejido pueda llegar a empeorar la lesión tisular.

Sin embargo, el **efecto neto** de la presencia de PCR parece ser **antiinflamatorio**. Estudios experimentales en ratones (43) han demostrado que concentraciones más elevadas de PCR disminuyen la intensidad de inflamaciones articulares, lesiones pulmonares o sepsis. Así mismo rebaja el número de neutrófilos que se acumulan en el foco inflamatorio al reducir la capacidad de estas células para adherirse al endotelio. Otra de sus funciones es estimular la apoptosis de linfocitos y estimular la acción fagocitaria de los macrófagos.

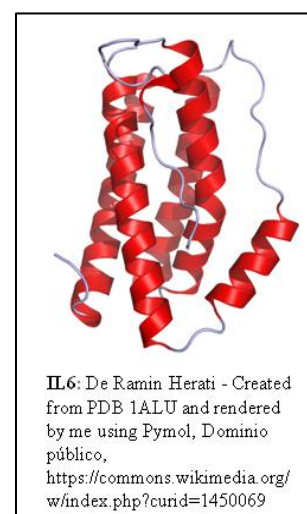
Los **niveles** de PCR considerados **normales** o clínicamente inocuos son desconocidos. Los datos de un estudio sobre 21.000 pacientes revelaron que los niveles varían en función de la edad, el sexo y la raza (44). La mayoría de muestras tomadas de poblaciones de referencia arrojan unas concentraciones normales por debajo de 0,3 mg/dL, aunque algunos individuos tienen mínimas elevaciones de hasta 1 mg/dL. Por tanto actualmente se considera que un valor de PCR por encima de 1 mg/dL refleja una inflamación clínicamente significativa.

Niveles suficientemente elevados de PCR están intensamente asociados con la presencia de **infección**, especialmente **bacteriana**. En el 80% de pacientes con niveles por encima de 10mg/dL se encuentra una infección, porcentaje que asciende hasta el 88% – 94% cuando los valores están por encima de 50mg/dL. Los niveles también suben ante una infección viral, pero no tanto como en infecciones bacterianas.

Aunque el nivel de PCR es un **indicador sensible** de inflamación **no** es **específico**. Los niveles entre 0,3mg/dL y 1 mg/dL reflejan grados bajos de inflamación como los que se pueden observar en obesos, fumadores, diabéticos, hipertensos, consumidores de alcohol, depresión, envejecimiento y otros estados aparentemente no inflamatorios.

1.5.2 INTERLEUQUINA 6 (IL6)

La interleuquina 6 es una **citoquina multifuncional** con propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias bien definidas (39). Los primeros dos artículos que describen la IL6 datan de **1980**, cuando dos laboratorios independientes identificaron un novedoso mRNA, que aparecía tras la estimulación de fibroblastos con IFN- β , y lo denominaron



IFN- β 2 (41). Los siguientes años diferentes grupos de estudio identificaron diferentes proteínas a las que denominaron factor estimulante de células B, factor de crecimiento de hibridoma, factor estimulante de hepatocitos, los cuales se acabó demostrando eran todos la misma proteína a la que se terminó por denominar IL6. El gen fue finalmente clonado en 1986.

Molecularmente se trata de una proteína de 20kDa, con varias zonas de glicosilación posible, tras la que alcanza su peso in vivo de entre 21 y 26kDa. Esta pequeña glicoproteína activa las células mediante un complejo sistema de señalización heterodimérico consistente en el receptor IL6 – α (IL-6R) y la subunidad β de la glicoproteína 130 (gp 130) encargada de la transducción intracelular de la señal. La IL-6R existe en dos formas, una soluble y otra unida a membrana, como ocurre con la gp 130, lo que permite diferenciar dos **vías** distintas de **señalización**:

- **Vía clásica:** interacción de la IL6 con la IL-6R anclada a membrana. Ésta se expresa predominantemente en hepatocitos, megacariocitos y diferentes subpoblaciones de leucocitos, que incluyen monocitos, macrófagos, células B y algunos subtipos de células T. Es la responsable de la **acción antiinflamatoria** de la IL6.
- **Vía trans-señalización:** unión de IL6 con la IL-6R soluble que se unirá a la gp 130 soluble. Este complejo es capaz de unirse a la **gp 130 de membrana**, cuya **expresión** puede detectarse **en cada uno de los tejidos y células del organismo**. Hay evidencia de que la acción por la vía IL-6R soluble es la responsable de las propiedades **proinflamatorias** de la IL6. Se sugiere que la actuación terapéutica sobre esta vía no tendría efectos sobre la actividad antiinflamatoria de la vía clásica.

Una de las características más llamativas de la IL6 es su gran **pleiotropía**. Esta puede explicarse en parte por el amplio rango de expresión que tiene la gp130 en diferentes tejidos. Las diferentes activaciones intracelulares que produce, a través de vías como JAK – STAT3, JAK-SH2, MAPK, etc. lleva a distintas acciones según el tejido. Igualmente a nivel genético se han descubierto diversos polimorfismos, en concreto en el gen del receptor de la IL6 (IL-6R), que produce una mayor liberación de membrana de este receptor y por tanto un aumento de los niveles séricos del receptor soluble, lo que se ha asociado con varias enfermedades inflamatorias crónicas

La IL6 se encuentra en sangre de humanos sanos en **concentraciones muy bajas** de 1 – 5 pg/mL. Estos niveles aumentan dramáticamente durante procesos inflamatorios pudiendo llegar a niveles de µg/mL. Una cierta elevación de los niveles de IL6 se da en la práctica totalidad de las patologías que asocian un componente inflamatorio, entre las que destacan la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, lupus, artritis idiopática juvenil sistémica, etc. Además de procesos inflamatorios la expresión de IL6 puede ser inducida por los lipopolisacaridos, presentes en las infecciones bacterianas, por el TNF- α y la IL1 α o por infecciones virales.

La IL 6 es rápidamente sintetizada en **respuesta a una infección** o a una **lesión tisular traumática**. En los procesos infecciosos se desarrolla lo que se conoce como procesos moleculares asociados a patógenos, en la que se reconoce la infección por parte de los receptores de las células de la respuesta innata, tales como monocitos o macrófagos. En los procesos traumáticos existe una cascada diferente, conocida como proceso molecular asociado al daño, en el que se reconocen señales de células lesionadas o muriendo, lo que puede igualmente iniciar y perpetuar la respuesta inmune en un contexto no infeccioso. En ambos casos se estimula la síntesis de IL6 por parte de células del sistema inmune, particularmente células T, B y monocitos. Además de las

células inmunes otras fuentes de IL6 parecen ser las células mesenquimales, endoteliales, fibroblastos e incluso células tumorales.

Entre las **acciones de la IL6** encontramos las siguientes (39):

- **Activación del sistema inmune:**
 - Parece que la IL6 tiene un papel clave en la transición entre la inmunidad innata y la adquirida. En la fase aguda de la inflamación se produce una infiltración inicial de neutrófilos que es posteriormente reemplazada por células T a las 24-48 h para prevenir una excesiva lesión tisular a consecuencia de las proteasas y radicales de oxígeno liberados por los neutrófilos. Las células endoteliales, activadas por acción microbiana, TNF- α e IL1- β , producen IL6, que a través de la vía clásica favorece la llegada de neutrófilos en la fase inicial de la inflamación. La acción proteolítica de los neutrófilos favorece la aparición de IL6-R soluble, lo que activa la vía trans-señalización que actuando sobre células locales favorece la llegada de monocitos. Esta misma vía participa igualmente en el proceso de diferenciación de monocitos hacia macrófagos. Por tanto, la IL6 es responsable tanto del **comienzo del proceso inflamatorio**, como de la **finalización de la fase aguda del mismo**.
 - A nivel inflamatorio es clave el papel de la IL6 estimulando a los **hepatocitos para que estos produzcan factores de fase aguda**, tales como PCR, amiloide A sérico (AAS), fibrinógeno, hepcidina y α 1-antiquimiotripsina, y disminuyan la producción de fibronectina, albumina y transferrina. El aumento de los reactantes de fase aguda genera una señal de estrés que contribuye a la respuesta defensiva.

De entre todos los reactantes de fase, la PCR y el AAS son los que se encuentran más regulados por la IL6.

- Otras de sus funciones son: la acción anti apoptótica de células T, la diferenciación de células B y T, y la estimulación de producción de anticuerpos por parte de células B. Tiene un papel en la inhibición de la acción anti-inmunitaria protegiendo contra el daño tisular. Sin embargo la combinación de IL6 y TGF- β induce una cascada de activación de varios subgrupos de células T implicadas en la aparición de enfermedades autoinmunes.
- **Control metabólico:** las células musculares secretan grandes cantidades de IL6 durante el ejercicio. Se ha visto que los adipocitos de individuos obesos también secretan IL6 y su actividad se correlaciona con el volumen adipocítico. Este hallazgo potenció la teoría de que la obesidad suponía un estado de inflamación crónica de bajo grado. A nivel hepático el efecto de la IL6 se realiza por la vía clásica, participando en el control de la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa.
- **Metabolismo óseo:** las células estromales de la médula ósea producen IL6 que estimulan al RANKL, lo que favorece la resorción ósea, mediante la estimulación para la formación de osteoclastos, vía su receptor soluble. A nivel experimental se han utilizado ratones modificados para no expresar IL6, a los que pese a practicárseles ooforectomías no tenían ninguna pérdida ósea. Participa igualmente en la expresión de RANKL, el cual es un factor fundamental para la diferenciación de los precursores mieloides a osteoclastos.

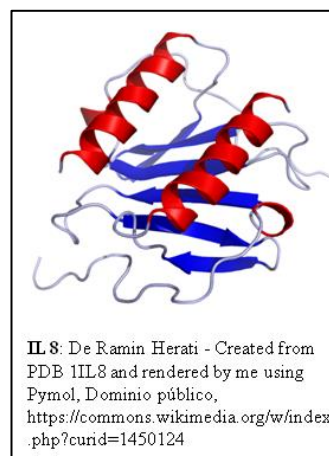
- **Dolor:** a nivel experimental se ha descrito como en ratones se produce un aumento de la sensibilidad al calor de los nociceptores cutáneos en presencia de altos niveles de IL6.
- **Otras acciones:**
 - Induce la producción de VEGFs lo que acaba estimulando la angiogénesis y aumentando la permeabilidad vascular. Esta es una diana terapéutica interesante en los tumores y procesos inflamatorios crónicos.
 - Promueve la proliferación de queratinocitos y la síntesis de colágeno por los fibroblastos de la dermis, así como su diferenciación a miofibroblastos. Esto puede explicar la aparición de fibrosis cutánea en enfermedades inflamatorias como la esclerosis sistémica.
 - A nivel glomerular parece participar en la proliferación de células mesangiales.
 - Se ha constatado su acción a nivel endocrino, con efecto sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.

La IL6 se ha convertido en una **diana terapéutica** desde hace unos años. Al detectarse la posible influencia de esta citoquina en todos los procesos inflamatorios se pensó que bloquear las vías de acción proinflamatoria de la IL6 podía ser una diana terapéutica interesante. Esto llevo al desarrollo de un anticuerpo monoclonal anti-IL-6R, el tocilizumab, el cual bloquea la señal de transducción mediada por la IL6 al inhibir la unión de la citoquina con los dos receptores de IL6, tanto el de membrana como el soluble. Esta molécula ya se ha autorizado en más de 100 países para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, la enfermedad de Castleman o la artritis idiopática juvenil (45). Mediante uso compasivo, pequeñas series

han demostrado efectividad en numerosas patologías en las que la hiperreactividad del sistema inmune juega un papel clave, y se especula con la utilidad que podría tener en determinados tumores, pues se ha constatado la participación de IL6 en la progresión tumoral al estimular la angiogénesis, inhibir la apoptosis celular o perpetuar el microambiente del tumor.

1.5.3 INTERLEUQUINA 8 (IL8).

La interleuquina 8 fue originalmente identificada en cultivos de células mononucleares de sangre humana. Posteriormente se demostró que esta citoquina es liberada por muchos tipos celulares distintos, entre los que destacan los macrófagos, linfocitos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, queratinocitos, células sinoviales, etc. La



síntesis de IL8 es estimulada en todas las células por otras citoquinas inflamatorias, como el TNF- α y la IL1. Otros estímulos, como la presencia de lipopolisacáridos bacterianos, inducen la síntesis de IL8 solo en determinadas células, como macrófagos o células endoteliales (39).

Inicialmente se sintetiza como un péptido de 99 aminoácidos, siendo posteriormente escindido para crear varias isoformas activas de IL8.

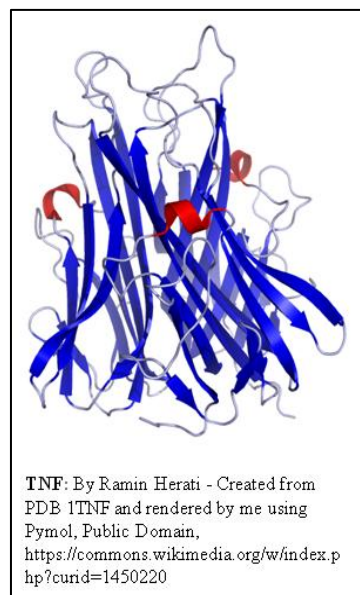
La función principal de la IL8 en la respuesta inflamatoria es la de servir como **factor quimiotáctico** para atraer a los neutrófilos al foco inflamatorio, y estimular la fagocitosis una vez que han llegado. Otra de sus funciones es ser un potente promotor de la **angiogénesis**. La secreción de IL8 es estimulada por el estrés oxidativo creado en focos inflamatorios, por lo que se considera un parámetro importante para localizar procesos de inflamación (46, 47).

La utilidad diagnóstica de la IL8 se discutirá más adelante, pero se ha demostrado su importancia en patologías como la obesidad, la esquizofrenia, la fibrosis quística o el cáncer colorrectal.

1.5.4 FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

(TNF- α)

El TNF alfa fue descrito originariamente en 1975, e inicialmente se reconoció su capacidad para **inducir lisis tumoral** en modelos murinos in vitro, de ahí su denominación, que a diferencia de otras citoquinas se ha mantenido hasta ahora (39).



Esta citoquina es sintetizada inicialmente por macrófagos activados y por células T como una proteína transmembrana. La forma soluble se libera gracias a la escisión del extremo citoplasmático.

La actividad biológica del TNF- α requiere la agregación de 3 monómeros para formar un TNF- α trimérico, que entonces puede unirse a uno de sus dos receptores, TNFR1 (ó p55) o TNFR2 (ó p75). La unión de la molécula con su receptor permite ejercer **múltiples efectos en el sistema inmune**, entre los que destacan los siguientes:

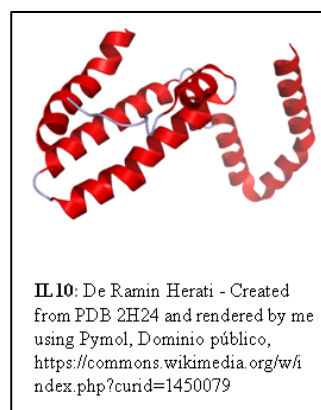
- Estimular la **liberación de citoquinas** inflamatorias, sobre todo de IL1beta, IL-6, IL-8 y GM-CSF.
- Regulación positiva de la expresión de moléculas de **adhesión endotelial** (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) y quimioquinas.
- A nivel celular es importante para la diferenciación de monocitos a **macrófagos** y la **activación** de éstos y de los fagosomas, para el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, formación de granulomas, etc.

- En la **respuesta frente a infecciones** se ha demostrado su papel clave en la defensa frente a diferentes patógenos incluyendo *M tuberculosis*, *M avium*, *M bovis*, *C albicans*, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, etc. La defensa frente a estos microorganismos no se basa en el ataque directo, sino en la formación de un granuloma, en la que el TNF- α es requerido para un reclutamiento ordenado de las células que lo forman y para el mantenimiento del mismo.

Actualmente existen diversos anticuerpos monoclonales que producen la inhibición de las funciones del TNF- α para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias, entre las que destacan la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn.

1.5.5 INTERLEUQUINA 10 (IL10)

La interleuquina 10 fue inicialmente descrita como factor inhibidor de la síntesis de citoquinas (CSIF) producido por linfocitos Th2 de ratón cuya función era **inhibir la activación y producción de citoquinas** por parte de las células Th1. Posteriormente se demostró que la IL10



inhibía un gran número de las funciones de los macrófagos, entre los que se incluyen la síntesis de citoquinas, producción de NO, IL12, etc. (39).

La IL10 es un péptido de 18kDa producido por numerosas células, entre las que destacan células T y monocitos / macrófagos, y es reconocida como la **citoquina antiinflamatoria más importante en la regulación del sistema inmune**. La secreción de IL10 en el proceso inflamatorio tiene una latencia de algunas horas y sigue siempre a la liberación de factores proinflamatorios. Este desfase permite que la respuesta proinflamatoria sea satisfactoriamente limitada tras un tiempo. Como ocurre con otras

citoquinas, la IL10 actúa de una manera local, de forma auto y paracrina, pero también a nivel sistémico de forma hormonal. Los estímulos que aumentan la producción de IL10 suelen ser endotoxinas, fragmentos del complemento activado y otras moléculas como catecolaminas y TNF- α . La eliminación de IL10 tiene lugar fundamentalmente en el riñón.

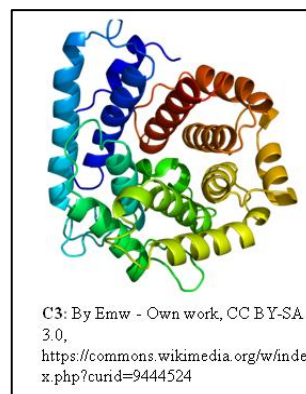
El papel antiinflamatorio de la IL10 se basa fundamentalmente en su capacidad para **regular a la baja** a citoquinas proinflamatorias como **IL1, IL6, TNF- α , y otras** con efecto quimiotáctico **como la IL8**. Este efecto tiene lugar a través de la unión de la IL10 a un complejo receptor heterodimérico, que inhibe la traslocación nuclear del factor nuclear-kappaB (NF- κ B).

Como se ha citado en el caso de la IL6 se han descrito distintos polimorfismos en el gen de la IL10. Quizás el de mayor relevancia clínica es el de la población con el alelo homocigoto G/G en la posición -1082 del promotor de IL10, lo que se traduce en unos niveles 30% superiores de la citoquina en comparación con los portadores del alelo A/A. Esto es importante pues existe cada vez más evidencia de que los sujetos con niveles más altos de IL10 tienen mejor balance inmunitario.

Otro papel importante descrito para la IL10 es su efecto como citoquina anti-ateroesclerosis, inhibiendo la llegada de células inmunes al endotelio, la liberación de factores quimiotácticos que empeoran la inflamación subendotelial y disminuyendo la producción de enzimas líticas por los monocitos (48).

1.5.6 COMPLEMENTO

El sistema del complemento es un componente importante de la **inmunidad innata** y un complemento,



de ahí la nomenclatura, a la **respuesta mediada por anticuerpos**. Está formado por **casi 60 proteínas** plasmáticas y de membrana que forman tres vías distintas pero solapadas, que acaban en una cascada lítica final (39).

El complemento fue descrito ya en 1880 como una “sustancia lítica”, pero su verdadera complejidad bioquímica no fue apreciada hasta la década de 1960 y 1970. Actualmente se reconocen tres funciones principales del complemento:

- **Reconocimiento** de partículas extrañas o propias dañadas.
- **Eliminación** de las partículas reconocidas.
- **Estímulo** de la respuesta inflamatoria e inmune ante partículas reconocidas.

Para lograrlo estos objetivos, la activación de la cascada del complemento finaliza con el depósito de fragmentos del complemento en dianas patológicas para su destrucción y eliminación, y en la liberación de otros fragmentos que promueven la respuesta inflamatoria e inmune. Debido a que estos procesos proinflamatorios deben ser altamente controlados para evitar el daño a los tejidos propios, aproximadamente un tercio de las proteínas del complemento tienen una **función reguladora, limitando y controlando la respuesta**.

Nomenclatura.

Los componentes del complemento fueron denominados a medida que iban siendo identificados. Esto, como sucede con las interleuquinas, ha llevado a ciertos problemas de terminología, pues distintas proteínas podían recibir la misma nomenclatura y viceversa. Actualmente se ha llegado al consenso de denominar a los distintos componentes de la siguiente manera:

Los **componentes de la vía clásica** son designados con la **letra C** junto con un número. El número se asigna siguiendo el orden de activación de la cascada, con la excepción de C4 que se activa antes de C2 y C3.

Los componentes de la **vía alternativa** se denominan como **factor**, por ejemplo factor B y factor D.

Tras una **activación proteolítica y liberación de un fragmento más pequeño** procedente de otro factor, estos se denominan por una **letra minúscula** acompañado de su original, por ejemplo C3a o Ba. Cuando se producen **nuevas proteólisis** de esos fragmentos se van denominando **sucesivamente con las siguientes minúsculas**, p.ej C3b, C3c, etc.

Los receptores y reguladores son definidos por su función, orden de descubrimiento o ligando al que se unen.

Los **receptores de membrana** presentes en células hematopoyéticas han pasado a ser designados como clúster de diferenciación (**CD**), como CR1 que pasó a denominarse CD35.

Existen **tres vías de activación** del complemento, la **clásica**, la de la **lectina** y la **alternativa**. Cada vía se inicia por mecanismos diferentes pero **todas llevan a la activación de C3** y su depósito sobre la molécula diana. Igualmente en las tres vías se produce la liberación de péptidos proinflamatorios, conocidos como anafilotoxinas, C3a, C4a y C5a.

Funciones del sistema del complemento:

- Destrucción de microbios: la función principal del complemento es la eliminación de microbios y otras partículas que se comportan como

restos extraños para el organismo. Este proceso está mediado como ya se ha citado por la adhesión de C3b en las partículas diana, lo que permite el reconocimiento por otras células del sistema inmune.

- Eliminación de restos celulares y células apoptóticas.
- Estimuladores de la inflamación. La activación del complemento lleva a la liberación de péptidos de 10 kDa que son potentes mediadores de la respuesta inflamatoria e inmune. Estas sustancias, las anafilotoxinas, se unen a sus respectivos receptores celulares para iniciar la inflamación, vasodilatación y activación de numerosos tipos celulares. Entre las funciones que desempeñan las anafilotoxinas encontramos:
 - Función quimiotáctica sobre células hacia el foco inflamatorio.
 - Liberación de mediadores como la histamina.
 - Activación de células epiteliales y endoteliales.
 - Contracción de musculatura lisa.
 - Vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular.
 - Regeneración tisular.
 - Eliminación de complejos inmunes.
 - Angiogénesis.
 - Movilización de células progenitoras hematopoyéticas.

De todas estas funciones las más críticas son las que incluyen la respuesta inmune frente a infecciones y la eliminación de partículas reconocidas como extrañas. Las personas con **déficit del complemento** se enfrentan fundamentalmente a dos problemas, **infecciones bacterianas** y **enfermedades autoinmunes**, por lo que se piensa que el papel del complemento en el resto de funciones es secundario.

Medición.

Los dos factores del complemento más medidos en la práctica clínica son C3 y C4. **En la práctica estos factores tienen interés por el descenso de sus niveles circulantes, pues se forman complejos inmunes durante la activación de la cascada que hace que disminuyan los factores libres que se detectan en sangre.** Sus niveles facilitan el diagnóstico de determinadas enfermedades, como el lupus, y ayudan a monitorizar respuestas terapéuticas. Otras enfermedades que se asocian con disminución de los niveles de C3 y/o C4 son el síndrome antifosfolípido, crioglobulinemia, síndrome de Sjögren o la glomerulonefritis membranoproliferativa. En algunos casos se detecta una disminución de C4 con niveles de C3 normales, como en el caso del angioedema.

Los niveles normales de C3 fluctúan entre 80 – 160 mg/dL y los de C4 entre 16 – 48 mg/dL.

La presencia de isquemia muscular desencadena la activación de las vías clásicas y alternativas del complemento, que se van a depositar en el foco isquémico, y por tanto disminuyen sus niveles plasmáticos. Esto se ha demostrado en el contexto de infarto de miocardio, ictus y lesiones traumáticas.

1.6 COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN CONTEXTOS TRAUMÁTICOS

El comportamiento de diversas citoquinas inflamatorias ha sido analizado en diversos ámbitos. Existen múltiples **estudios en animales** donde se han podido constatar los niveles de múltiples moléculas inflamatorias en diversos contextos. Pfifer , del grupo alemán de Pape, describió el aumento de, entre otras, IL6 e IL10 tras administrar a ratones un traumatismo óseo y tisular, pero no encontró lesión en órganos vitales solo con estas agresiones, por lo que concluyó que en pacientes politraumatizados deben existir otros factores que contribuyan a la lesión orgánica, como la hemorragia o la liberación grasa (49), algo que Kobbe ya había insinuado unos años antes (50). Recknagel encontró que la elevación de IL6 era mayor en ratas a las que se les producían fracturas de fémur junto con traumatismos torácicos frente a fracturas aisladas, y refería que esta respuesta inflamatoria podía condicionar la consolidación ósea por alterarse el patrón de moléculas en el foco de fractura (51, 52). Weckbach de manera similar describió en ratas que las lesiones pulmonares duraderas estaban asociadas a aumento de interleuquinas en los modelos recreando politraumatismos, y no en los que simulaban fracturas aisladas (53, 54). Sun encontró también en ratas que tras provocar una fractura de fémur se producía un aumento de IL6, IL10 y TNF- α en el tejido pulmonar, con una elevación más precoz de la IL6 y el TNF- α , con un pico a las 24 horas, frente a la IL10, que alcanzaba niveles máximos a las 96 horas (55). Autores como Wallace también valoraron en ratas la posible intervención de la IL6 con la consolidación ósea, empleando un modelo mutado de ratón sin IL6 en el que se observa un retraso en la formación inicial del callo de fractura, pero una normalización del mismo a las 6 semanas, igualándose su situación a las ratas normales (56). Bauzá también mostró en ratas la alteración que se produce en el foco de fractura

en ratas con múltiples fracturas frente a las que tenían solo una, por la disminución de moléculas inflamatorias en el callo óseo (57). Sears también encontró aumento de IL8 tanto a nivel sérico como pulmonar en un modelo de ratas a las que producían fracturas femorales (58). Maegele describió en ratas el aumento de citoquinas, TNF- α , IL6, IL10 e IL1, tras traumatismos craneoencefálicos, fractura tibial o ambos. Vio que existía mayor aumento de citoquinas en sangre periférica en el traumatismo combinado. Los valores máximos fueron alcanzados en diferentes momentos, el más precoz fue el TNF- α , a los 30 minutos tras el traumatismo, posteriormente la IL6, a las 6h, luego la IL10, a las 24h y por último la IL1, a las 48h post-traumatismo (59). Catania detectó la presencia de citoquinas (IL6, IL1beta, TNF- α) en la piel sana de ratas traumatizadas frente a controles sugiriendo que la piel no dañada contribuye también al aumento sérico de las moléculas inflamatorias tras un traumatismo (60). Este modelo hace pensar que un **traumatismo produce un estrés inflamatorio que condiciona una hiperestimulación del sistema inmune** a todos los niveles, incluida la piel no lesionada. Buzdon ha sido otro autor que describió los cambios a distancia tras un traumatismo, viendo en ratas a las que se les producía una fractura femoral un cambio en la respuesta inmune del tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal. Sugieren que estos cambios inmunitarios a nivel intestinal pueden explicar las sepsis de origen abdominal que se producen tras un traumatismo (61). También Napolitano describió alteraciones inmunitarias en el bazo, con disminución de IL10 en ratas sometidas a un traumatismo, explicando que esta alteración puede contribuir al desarrollo de sepsis en pacientes politraumatizados (62). Pasquale evidenció en ratas una correlación entre los niveles de IL6 y la gravedad de las lesiones que se habían causado (63).

Ya en **ambientes clínicos** los cambios en los niveles de moléculas inflamatorias han sido muy estudiados sobre todo en **pacientes politraumatizados**, pues como

veíamos en los modelos animales el estrés inflamatorio, y **aumento de citoquinas**, es **mayor cuanto más intenso sea el traumatismo**. DeLong describió en su revisión de 2004 el papel de múltiples interleuquinas en el contexto de pacientes politraumatizados (64). Easton publicó un metaanálisis sobre 15 estudios valorando el aumento de citoquinas en pacientes politraumatizados y concluyó que la IL6 se elevaba más en aquellos pacientes sometidos a cirugía precoz, aunque refería que su aumento aportaba poca información de relevancia clínica (65). Como decíamos antes, el grupo de Pape en Hamburgo, junto con el de Giannoudis en Leeds, ha sido uno de los más activos en el estudio de moléculas inflamatorias en contextos traumáticos. En el año 2000 ya publicaron los cambios de IL6 y TNF- α en pacientes politraumatizados con fractura femoral frente a fractura femoral aislada, fractura de tobillo o artroplastia de cadera electiva. En los casos de fractura femoral aislada se produjo un incremento significativo de IL6 tras el enclavado: IL6 pre 52 ± 12 pg / mL y 30 min post 78 ± 14 pg / mL ($p < 0.02$), igualmente se elevó de forma significativa tras la PTC, no así tras osteosíntesis abierta de fractura de tobillo. En los pacientes politraumatizados se produjo un aumento significativo de IL6 en comparación con el resto de grupos, e igualmente se produjo una elevación de IL6 estadísticamente significativa tras el enclavado (570 ± 21 pg / mL vs 690 ± 24 pg / mL, $p = 0.003$). Los pacientes con mayores niveles de IL6 tuvieron más tiempo con ventilación mecánica invasiva y mayor tiempo con balance de líquidos positivo. Concluyeron que el aumento de IL6 por un enclavado es comparable al que se produce en la colocación de una PTC. En pacientes politraumatizados este estrés inflamatorio añadido se suma al producido por el traumatismo inicial (66). También han publicado las diferencias en los niveles de interleuquinas en pacientes politraumatizados estables con fractura femoral tratados mediante control de daños (*Damage Control Orthopedics – DCO*) frente a cirugía

definitiva precoz (*Early Total Care- ETC*). En el grupo ETC se observó un aumento significativo de IL6 e IL8 (solo a las 7h postcirugía), entre la medición pre y la medición postoperatoria. Este incremento no se observó en el grupo DCO (ni en el momento de la colocación de un fijador externo ni tras la cirugía de reconversión a enclavado). Sin embargo, no encontraron diferencias entre los grupos para el objeto del estudio, que era el aumento de complicaciones pulmonares, fallo multiorgánico o sepsis. Lo que concluyen es que en pacientes más graves, considerados inestables o límites, el aumento del estrés inflamatorio por la cirugía precoz, sí puede tener una repercusión sistémica que aumenta las complicaciones (67). Previamente en 1999 Strecker estudió en 107 politraumatizados la relación de la magnitud del traumatismo de partes blandas con el tiempo en UCI, la estancia media, y el desarrollo de infección, SRIS o FMO. Encontró que los niveles de IL6, IL8 y CK se correlacionaban con la gravedad del traumatismo de partes blandas y concluyó que la **magnitud de la lesión de partes blandas puede estimarse precozmente mediante el análisis de IL6 e IL8 séricas** (68). También Perl, del grupo de Strecker, estudió los patrones de citoquinas a nivel local en pacientes politraumatizados realizando una medición tisular de IL6, IL8, IL10 e IL12. La IL6 y la IL8 estaban presentes en el 95% de las muestras, siendo los tejidos con mayor concentración el pulmón y el hueso esponjoso, y encontrándose significativamente más baja la concentración a nivel cutáneo, en grasa subcutánea y en músculo. No fueron capaces de detectar la IL10 y la IL12 en un 88% y 63% de las muestras respectivamente. Concluyen que el aumento a nivel periférico de las citoquinas, en concreto de IL6 e IL8 puede reflejar el grado de lesión de los tejidos al liberar estas moléculas (69).

Giannoudis, como ya hemos mencionado previamente es uno de los investigadores más prolíficos sobre los cambios inflamatorios en los politraumatizados,

con publicaciones ya en 1998 en la que estudiaron pacientes politraumatizados sin FMO ni SDRA y midieron citoquinas. Hallaron elevaciones de IL6, CD11b, sICAM, sE-selectina en relación con el traumatismo y concluyeron que un traumatismo grave estimula específicamente los marcadores inflamatorios sin necesidad de que se desarrolle un FMO o un SDRA (70). Aunque este mismo autor no encontró diferencias en los niveles de IL6 entre fresar y no fresar en pacientes con fractura de fémur tratados mediante enclavado, aunque en ambos casos sí se producía un aumento de la citoquina secundaria a la introducción del clavo (71).

También se han analizado los cambios de los niveles de interleuquinas ante **traumatismos de menor intensidad**. Nogami publicó como la IL6 aumentaba sus niveles en la **articulación témporo-mandibular** tras una fractura de la misma (72). Labler midió las diferencias de IL6 e IL8 en el manchado y en suero de **heridas** tratadas con terapia de aspiración negativa y sin ellas (73). Pape también ha publicado los cambios en la respuesta inflamatoria fuera del ámbito de los politraumatizados. Estudió los valores de IL6 y 8 en un grupo de pacientes con **fractura de acetábulo y pelvis** y otro grupo con **fracturas vertebrales**. Observó un aumento significativo a las 24h de IL6 e IL8 solo en el grupo de pacientes con fractura de acetábulo-pelvis, que a la vez se correlacionó con la cantidad de pérdida de sangre a las 24h ($r=0,72$ $p<0.03$). También observó un aumento en otro grupo con fractura femoral enclavada, con cambios en las cifras de IL6 desde 52 ± 12 pg / mL a 120 ± 23 pg / mL. El aumento de los valores de IL fue mayor cuando la cirugía se realizó de forma precoz (24 - 48h) en todos los grupos y pareció relacionarse más con el tipo de cirugía que con la duración de la misma (74).

Nicholson también describió, en su serie de 20 pacientes, aumentos de IL6 e IL10 tras cirugía reconstructiva de fracturas de pelvis (75).

En el ámbito de las **fracturas de cadera** también se han ido publicando las variaciones encontradas en diversas citoquinas. Giganti realizó la medición de IL6 y TNF- α en pacientes con fractura de cadera y en politraumatizados, antes de la cirugía y a las 10 semanas y observó por un lado como **después de la cirugía ambos marcadores fueron disminuyendo** significativamente, y constató que las cifras de IL6 y TNF- α se elevaban más en pacientes politraumatizados que en pacientes con fracturas de caderas osteoporóticas, concluyendo, poniendo el foco en la consolidación, que los niveles en suero de IL 6 y TNF- α pueden servir para monitorizar los estadios de la reparación ósea (76). Del Prete analizó las diferencias en el comportamiento de **IL6, 8, 10 y TNF- α** 1 hora antes y 1 hora después de una intervención por fractura de cadera en 68 pacientes, comparando el uso de **DHS con técnica mini-invasiva frente a técnica convencional**. Observó más aumento en los niveles de IL6 con la técnica convencional que con la mini-invasiva, así como un marcado descenso de la IL8 tras la cirugía por cualquiera de los dos métodos. No encontró diferencias en los niveles de IL10 ni de TNF- α . Concluye que este mayor aumento de IL6 puede deberse a que con la técnica convencional del DHS se realiza más incisión (77). Con un enfoque predictivo, Kazmi midió IL6 e IL8 en pacientes con fractura de cadera (16 pertrocanteréas, 14 subcapitales) y trató de predecir la aparición de edema del miembro inferior intervenido. Realizó la medición de IL de la vena femoral encontrando los niveles más altos en el grupo de pertrocanteréas a las 24h la IL6 (45,12 pg/mL) y a las 6h la IL8 (21.7 pg/mL). En las subcapitales la IL6 tenía el pico a las 12h y la IL8 a las 6h, en ambos casos alcanzando menores niveles que en las pertrocanteréas. No hallaron correlación entre el edema del miembro el 7º día y los niveles de IL (78). Sedlár analizó una muestra de 125 pacientes, en la que midieron leucocitos, PCR e IL6 pre y post cirugía de **fracturas de cadera diferenciando osteosíntesis, artroplastia parcial o total**, así como un grupo de

pacientes con artrosis de cadera intervenidos mediante PTC. Encontró que la **IL6** tuvo el **pico en sangre inmediatamente tras la cirugía**, mientras que la **PCR** lo tuvo **a las 48h**. La **mayor edad** y el **tipo de fractura afectaron** a los niveles de **IL6** mientras que el aumento de la **PCR dependió solo del tipo de cirugía** (79). Morley analizó las diferencias en los niveles de IL6 cerca del foco de fractura y a nivel plasmático en fracturas de cadera tratadas mediante enclavado, encontrando aumentos mayores a nivel local, especialmente si se fresaba el canal, que a nivel plasmático (80). Chuang realizó un trabajo muy distinto, analizando las variaciones de **moléculas** inflamatorias en el **sistema nervioso central**. Estudió en mujeres con fractura de cuello femoral a las que se midió en sangre y en líquido cefalorraquídeo (en el momento de la anestesia raquídea), las IL1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12, así como IFN gamma y TNF- α y comparó con un grupo control de cirugía de cadera electiva. En el grupo de fracturas observó un aumento significativo de IL8 en el LCR, pero no en sangre. La IL6 sí aumentó en suero, pero no en el LCR. Este autor describe lo que llama el **síndrome postlesión, que se originaría en el SNC**, que consiste en una pérdida de peso y nitrógeno, pirexia, anorexia y fatiga, y concluyen que la IL8 puede tener un papel a nivel del SNC en el desarrollo de este síndrome, apoyado en la capacidad del SNC de producir IL8 y la presencia de receptores para esta citoquina en el mismo (81).

1.7 UTILIZACIÓN DE MARCADORES INFLAMATORIOS CON FINES PRONÓSTICOS

Además de estudios descriptivos, como los hasta ahora citados en los que fundamentalmente se analizan los distintos niveles de distintas citoquinas según diversos contextos o tratamientos, existen múltiples investigaciones que entran en el

campo del pronóstico, intentando asociar los cambios o los niveles de las citoquinas con supervivencia, complicaciones, etc.

Al igual que sucedía con los estudios descriptivos, son muchos los trabajos pronósticos en pacientes **politraumatizados**. Cornell y Prakash publicaron que el aumento de **IL6** a las 12h tras un ingreso por una fractura en las extremidades se correlaciona con el **riesgo de embolismo graso y de distrés respiratorio** y concluyeron ambos que los mediadores inflamatorios pueden ser utilizados como marcadores serológicos, para medir el grado real de lesión tisular (82, 83). Giannoudis no encontró diferencias en los niveles de IL6, en cuanto a la aparición de complicaciones, entre fracturas de fémur tratadas mediante enclavado fresado estándar o con irrigación – aspiración, concluyendo que ambos sistemas impactan de manera similar en la respuesta inflamatoria (84). En paciente con **TCE politraumatizados** o solo con traumatismo craneal, Hergenroeder observó en ambos un aumento de IL6 respecto a controles sanos. Los pacientes que tras el TCE desarrollaron **hipertensión intracraneal** tenían significativamente **niveles más altos de IL6** en las primeras 17h que aquellos que no la desarrollaron. Estableció que con un punto de corte de 128 pg/mL de IL6 en sangre conseguiría identificar al 85% de los pacientes con TCE que posteriormente desarrollarían hipertensión intracraneal. En pacientes con politraumatismo los niveles de IL6 no predijeron qué pacientes desarrollarían hipertensión intracraneal concluyendo que la IL6 era útil en la predicción de pacientes con TCE aislados (85). Uno de los trabajos más útiles de cara al uso de los marcadores inflamatorios con fines pronósticos fue el de Giannoudis de 2008 en el que, en pacientes con fractura diafisaria de fémur, un valor de **IL6 por encima de 200 pg/mL** al ingreso y a las 24h, diagnosticaba un **SRIS** con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 75% (AUC 0.76 $p < 0.0001$). Y en pacientes con un SRIS ya diagnosticado, los niveles

de **IL6 > 300 pg/ml** predecían significativamente un **mayor riesgo de complicaciones** (neumonía, FMO, muerte) (86). Sin embargo, este mismo autor había publicado años antes que ni los niveles de IL6 ni de PCR eran útiles para predecir la aparición de sepsis en el contexto de un paciente politraumatizado (87). Pape estudió el uso de IL6, para predecir el riesgo de fracaso multiorgánico, en pacientes politraumatizados tratados inicialmente mediante DCO y posteriormente intervenidos o bien precozmente (días 2 – 4 tras el traumatismo) o tardíamente (5 – 8 días después). Sus resultados mostraron como en aquellos pacientes intervenidos de forma precoz existían más fallos multiorgánicos respecto al grupo tardío ($p<0.01$). Obtuvieron una correlación entre **niveles de IL6 inicial >500 pg/dL** asociado a cirugía precoz con el desarrollo de **fallo multiorgánico** ($r=0.96$, $p<0.001$), mientras que no se halló esa correlación si la cirugía era tardía ($r=0.57$, $p<0.07$). Este trabajo sirvió para **justificar**, desde el punto de vista del impacto inflamatorio, la **necesidad de un periodo ventana** hasta la cirugía definitiva en pacientes **politraumatizados** tras DCO, **especialmente si la IL6 inicial es >500 pg/dL** (88). Strecker también encontró que en pacientes politraumatizados la IL6 era la única molécula que se correlacionaba con la gravedad del trauma torácico ($r=0.66$, $p<0.00001$), con la gravedad de la lesión de partes blandas ($r=0.54$), con la presencia de lesiones óseas y con la puntuación ISS. No hubo correlación entre la presencia de TCE y el aumento de IL6 (89). Jiang encontró, igualmente en paciente politraumatizados, que el aumento de TNF- α , IL6 e IL8 en pacientes politraumatizados se correlacionaba con la intensidad del traumatismo así como con el daño orgánico (90).

En **otros ámbitos**, en el mundo de la **ortopedia**, Lemstra no encontró asociación entre los **niveles preoperatorios de IL6 y PCR** en pacientes sanos previo a cirugía electiva de prótesis de cadera y el desarrollo postoperatorio de **delirium** (91).

De forma más ambiciosa, Scheidt - Nave estudió, en 137 mujeres, el valor de la **IL6 en pacientes postmenopáusicas** y su reflejo de la pérdida de densidad ósea. Las pacientes con terapia hormonal sustitutiva tenían niveles de IL6 menores que aquellas que no recibían THS. Entre las **pacientes sin THS**, los niveles de **IL6** fueron altamente **predictivos** de la **pérdida de densidad mineral ósea**. Al comparar pacientes con menos de 10 años de menopausia frente a pacientes con más de 10 años, observó que los valores de IL6 se relacionaban con una densidad mineral ósea baja solo entre las pacientes con menos de 10 años de evolución. En este grupo un aumento anual de IL6 de 1 logaritmo reflejaba un descenso de la DMO en cadera del 1.34% (95% CI: 0.67 – 2.01), también se relacionaba pero no significativamente con la pérdida de DMO vertebral. Concluyó que el **nivel sérico de IL6 es un buen predictor de la pérdida de DMO**. Sin embargo también indicaba que se necesitaban más estudios para comprender porque ese papel predictor es solo durante la primera década postmenopáusica, pudiendo reflejar cambios en la fisiopatología de la pérdida mineral ósea entre las distintas etapas de la menopausia (precoz vs. tardía) (92).

En el ámbito concreto de las **fracturas de cadera** existen diferentes investigaciones que han puesto el foco en el uso pronóstico de diferentes marcadores inflamatorios. De Saint-Hubert estudió en pacientes mayores 75 años, ingresados por fractura de cadera, infarto o infección el uso pronóstico de la herramienta clínica SHERPA, la IL6, PCR, IGF1, prealbúmina, colesterol y urea, comparando el uso de SHERPA sola frente a SHERPA con marcadores para el pronóstico vital a los 3 meses. Solo fue capaz de encontrar diferencias entre **más complicaciones** y menos con el uso de **IL6 e IGF1** (93). Antes de producirse la fractura, Barbour describió el **aumento del riesgo de sufrir una fractura osteoporótica de cadera en relación con el aumento de receptores en sangres de IL6 y TNF- α** (94). Cauley también realizó un estudio en

voluntarios dentro del trabajo del *Health Age and Body composition study* (*Health ABC*). Analizaron en 2985 voluntarios sanos, con edades comprendidas entre 70 – 79 años, los niveles de IL6, TNF- α y PCR entre otras, así como la densidad mineral ósea. Durante el seguimiento posterior hubo 268 fracturas (95% seguimiento) y comprobaron un **aumento en el riesgo de fractura entre los que tenían mayores niveles de citoquinas respecto de los menores** (cuartil 4 frente a cuartil 1), siendo los niveles de citoquinas basales más elevados entre aquellos que posteriormente tuvieron una fractura. Los pacientes con 3 o más citoquinas elevadas tenían un RR de fractura de 2.65 (1.44 – 4.89) ($p=0.001$). El estudio *Health ABC* ha sido uno de los que se ha desarrollado para confirmar la **hipótesis de la inflamación del envejecimiento**, que plantea que el **envejecimiento es la acumulación de un daño que resulta, en parte, de una mayor actividad inflamatoria, la cual además de contribuir al envejecimiento favorece la aparición de fracturas** (95, 96).

Sun ha sido uno de los autores que puso el foco más directamente en el valor pronóstico de varias citoquinas inflamatorias en pacientes con fractura de cadera. Este autor midió en 127 pacientes los niveles de TNF- α , IL6 e IL10, intentando correlacionarlos con la mortalidad y complicaciones a los 6 meses y 1 año. Encontró que los niveles de **IL6 y TNF- α** el día 1 postcirugía, y el de TNF- α el día 3 postoperatorio fueron **predictores independientes de mortalidad** a los 6 meses; mientras que la IL6 y la IL10 el día 1 postoperatorio fueron predictores independientes de mortalidad al año (97). Beloosesky ha sido otro de los autores que ha puesto el foco en la fractura de cadera específicamente. Estudió, de forma prospectiva, 41 pacientes ancianos con fractura de cadera, a los que realizaba analíticas en las primeras 10 horas tras la fractura, en el intervalo entre 48h-60h tras la cirugía, al 7º y 30º día postoperatorios. Midió PCR, IL1 beta, IL6, IL8, TNF- α , IL10 y el receptor antagonista

IL1 (IL-1RA). Observó un aumento significativo en todas las moléculas analizadas, siendo las más interesantes la **PCR**, cuyos **niveles** fueron **mayores** en pacientes con **cualquier complicación**, así como en pacientes que tuvieron infección, delirio y complicaciones cardiovasculares; la IL6, IL8 e IL10 aumentaron significativamente en pacientes con complicaciones pero que tenían un deterioro cognitivo de base, pero no en aquellos con complicaciones y estado mental normal (98). Miller realizó mediciones de **IL6** durante el primer año de seguimiento tras una fractura de cadera, y encontró que los pacientes que mantenían niveles **más elevados** de la molécula tenían **peor funcionalidad** de los miembros inferiores frente a los que tenían niveles más bajos (26).

Spiliopoulou realizó en 2001 un trabajo en pacientes mayores con fracturas pertrocanteréas en el que midió citoquinas a nivel local (en el glúteo medio) y sistémico. Este autor sugería que a nivel local se produce un aumento de diversas citoquinas que pueden tener un papel en la reabsorción ósea de la zona. Midió IL6, IL1beta, TNF-alfa, PCR y alfa1-antitripsina. Los niveles de IL6 e IL1beta fueron significativamente mayores en las muestras locales del lado fracturado respecto del lado sano en el mismo paciente. Así mismo los niveles séricos de ambas moléculas fueron mayores en el grupo fracturado respecto a un grupo control no fracturado. En base a sus resultados formuló una nueva teoría según la cual el aumento a nivel local de citoquinas inflamatorias puede producir una reabsorción ósea en la zona intertrocanterica, lo que subsecuentemente produzca un debilitamiento del fémur y por tanto aumenta el riesgo de producirse la fractura (99). Spiliopoulou teoriza sobre el efecto previo que pueden tener la IL6 y la IL8 a nivel de la zona trocantérica, sin embargo la medición la hacen tras el traumatismo. Numerosos estudios posteriores, que ya hemos citado, mostraron como el traumatismo, en concreto de partes blandas, produce un aumento de numerosas citoquinas a nivel local. Por lo que no parece probable que se pueda relacionar ese

aumento de interleuquinas local tras el traumatismo con la patogénesis de la fractura pertrocanterea. Este trabajo fue de los primeros donde se recoge el **aumento en plasma de IL6 e IL8 en pacientes con fractura pertrocanterea**. Su grupo control es de pacientes sanos, lo que dificulta la comprensión de los resultados, pues si el control fuese de pacientes osteoporóticos cobraría fuerza la teoría de que es la fractura exclusivamente lo que produce el aumento del estado inflamatorio (reflejado como aumento de citoquinas en sangre periférica), mientras que si el control hubiesen sido pacientes sanos, el aumento de las interleuquinas en su estudio podría explicarse por las teorías más actuales, como se verá posteriormente, de un estado proinflamatorio en los pacientes mayores, que se relaciona con una menor densidad mineral ósea, y estaría en la base de la fisiopatología de la fractura pertrocanterea.

Varios autores han intentado establecer el **riesgo de complicaciones** tras una fractura de cadera según los **niveles de citoquinas** inflamatorias. Westhoff encontró niveles pre-cirugía de **IL6** significativamente disminuidos en el líquido cefalorraquídeo en pacientes que posteriormente desarrollaron **delirium** (100). En esta misma línea, MacLulich midió **IL8 en LCR**, encontrando que sus niveles estaban disminuidos en pacientes que posteriormente desarrollaron **delirium** (101). Sobre esta misma complicación, van Munster concluyó que existían diferencias en los valores de IL6 (51 vs 36 pg/mL, $p=.01$) e IL8 (15 vs 9 pg/mL) entre los que desarrollaron delirium y los que no, presentando a las **IL6 y 8 como participantes de la patogénesis del delirium**, más que como factores predictores del desarrollo del mismo (102). Matheny puso el foco en la depresión de los pacientes tras la fractura de cadera, y observó que niveles mayores de **IL 6 y TNF- α se relacionaban con mayores síntomas de depresión**, concluyendo que el estado inflamatorio del paciente parece jugar un papel en la fisiopatología de la depresión tras la fractura de cadera (103).

1.8 LA FRAGILIDAD Y LA FRACTURA DE CADERA

El concepto de **fragilidad** aplicado a la población geriátrica empezó a emplearse durante la década de los 90 del pasado siglo, pero fue en 2001 con la publicación de Fried y col (104) de los **criterios fenotípicos** a emplear para definir fragilidad, cuando se empezó a generalizar la utilización de esta terminología y sobre todo se establecieron las bases para poder utilizar criterios similares en los estudios posteriores. Este concepto permite diferenciar la incapacidad propia del paso de los años, o las comorbilidades, de un **estado fisiológico de vulnerabilidad ante un evento adverso**, que sería la fragilidad. Los **criterios** empleados para definirla incluyen:

- Pérdida de **peso** de más de 5 kilos en el último año, o pérdida del más del 5% del peso en 1 año
- **Agotamiento**
- **Actividad** física, definida según el gasto calórico semanal, <387 Kcal/ sem en varones ó < 270Kcal/sem en mujeres
- Velocidad de **marcha**, definido según el tiempo empleado en caminar 4,5 metros (estratificado según altura y sexo);
- **Debilidad**, definido según la fuerza de agarre del puño (estratificado según IMC y sexo).

Se estableció según estos criterios de Fried que un paciente es frágil cuando cumple 3 o más de los apartados, definiéndose como prefrágil si cumple 1 ó 2 de estos. Atendiendo a estos criterios, el fenotipo de paciente frágil es aquel caracterizado por sufrir de una disminución, asociada a la edad, en las reservas fisiológicas y en las funciones de múltiples órganos, que deriva en una pérdida de la capacidad homeostática para afrontar eventos estresores y por tanto a un aumento de la

vulnerabilidad del organismo. En su publicación de 2001 Fried estableció la **asociación entre la fragilidad y la mortalidad** en un estudio poblacional con más de 5000 pacientes, encontrando que aquellas personas definidas basalmente como **frágiles** tenían **3 veces más probabilidades de morir** en un periodo de 7 años frente a los no frágiles (43% de mortalidad frente a 12%). Igualmente encontró diferencias estadísticamente significativas, entre la población frágil y la que no lo era, para el riesgo de hospitalización, primera caída, pérdida de independencia para actividades de la vida diaria y empeoramiento de la movilidad. Se han establecido varias teorías en cuanto a la **posible etiología**, teniendo más fuerza la hipótesis que define dos posibles vías para que una persona se convierta en frágil. Una sería el resultado de **cambios fisiológicos** secundarios a la edad, que no son consecuencia de ninguna otra enfermedad, y otra sería la fragilidad como resultado de la **confluencia de** diversas **comorbilidades o enfermedades graves**.

Stenvinkel (105) publicó en 2005 un interesante artículo en el que desglosa el papel de la IL6, el TNF- α y la IL10 en pacientes con enfermedad renal crónica. Este autor presenta argumentos sólidos para relacionar el **estado proinflamatorio** previo de los pacientes con una **mayor mortalidad**. Asocia el efecto que tienen las distintas citoquinas en la patogenia de aterosclerosis, sarcopenia, y muy importante en el envejecimiento. **La gran duda** que refiere sigue existiendo es si **distintas patologías provocan un aumento de citoquinas circulantes, o la mayor actividad de las citoquinas produce las patologías**. Las citoquinas importantes se eliminan a nivel renal, y por tanto la disminución de la función renal hace que aumenten los niveles de IL.

Este autor describe la relación entre el **envejecimiento normal** y **cifras mayores de IL6 de forma progresiva**. Relaciona este aumento con el estrés, la vida

sedentaria, factores genéticos, alimentación hipercalórica, aumento de grasa corporal, pequeñas reducciones del filtrado glomerular, etc. Sugiere que este proceso asociado al envejecimiento y con enorme variabilidad interindividual se correlaciona con el aumento de la aterosclerosis, mediada por aumento a la sensibilidad a la insulina del endotelio, aumento de la expresión de las proteínas ICAM1 y aumento de la actividad simpática. Igualmente asocia el aumento de IL6 con la sarcopenia, pues esta citoquina se relaciona con actividad proteolítica a nivel muscular, disminución de la síntesis de albúmina y disminución de apetito. Este artículo también justifica como **diversas patologías**, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, artritis reumatoide, cáncer, SIDA, desencadenan un **aumento de los niveles de IL6** lo que **acelera** el proceso normal del **envejecimiento**.

Durante muchos años, y todavía hoy en día, el **primer pensamiento** que viene a la mente cuando a un paciente se le diagnostica una **fractura de cadera** es la cifra de entre un 20% y un 30% de mortalidad al año. Esta relación lineal está cada vez más claro que dista mucho de la realidad. El pensamiento clásico puede resumirse en la idea de que un paciente con una fractura de cadera va a deteriorarse, o a aumentar su incapacidad, tras la misma, y esto conlleva un aumento del riesgo de mortalidad. Al ir ganando protagonismo el concepto de fragilidad, la relación fractura de cadera con mortalidad ha ganado un nuevo factor, existiendo una relación ahora triangular entre fragilidad, fractura de cadera y mortalidad.

Como se exponía previamente en las hipótesis etiológicas de la fragilidad, en este campo existen igualmente varios interrogantes:

- ¿Es el paciente frágil el que tiene una fractura de cadera?
- ¿El paciente con fractura de cadera se convierte en frágil?

- ¿El paciente que se muere tras una fractura de cadera, se definía como frágil antes de la fractura?
- ¿Podemos identificar que paciente tiene más probabilidad de morir tras una fractura sabiendo si era o no frágil previamente?

Estudios como del Gosch de 2015 (106) describen como, entre la población frágil, una fractura no de cadera tiene las mismas consecuencias en términos de mortalidad y repercusión sobre el grado de dependencia que una fractura de cadera, lo que es un reflejo más de la **importancia del estado basal y quizás no tanto de la fractura propiamente dicha**. Butler fue incapaz de encontrar, en su revisión sistemática de 2011, asociación entre el tipo de tratamiento quirúrgico elegido o el tipo de implante empleado para una fractura de cadera y la mortalidad o las complicaciones posteriores, concluyendo que había que buscar variables independientes que podían ser importantes de cara al pronóstico (107).

La asociación entre fragilidad y fractura de cadera ha sido descrita por numerosos autores. Entre otros, Ensrud (108) en 2008, describió la asociación entre mujeres definidas como frágiles y un aumento, ajustado por edad, del riesgo de caídas, fracturas no vertebrales, fracturas vertebrales, así como de muerte.

La adopción del concepto de fragilidad trajo como pregunta inmediatamente posterior si existía algún mecanismo fisiológico que hiciese que una persona previamente sana se convirtiera en frágil. Esta pregunta parece tener una respuesta multifactorial, pero con un papel muy predominante del sistema inflamatorio. Una de las hipótesis más defendidas en la literatura, como ya hemos ido citando, es la que asocia la fragilidad con un estado proinflamatorio, con dos variantes, el estado proinflamatorio es consecuencia de la fragilidad, o bien un aumento de la actividad

inflamatoria es la que lleva al paciente a un estado de fragilidad. Independientemente, en el tema que nos atañe un **estado proinflamatorio** se ha asociado con **sarcopenia**, **osteoporosis** (92) y con un aumento del riesgo de **mortalidad** de manera independiente. Por tanto ante un paciente en estado proinflamatorio tenemos dos consecuencias que aumentan el riesgo de caídas, como son la sarcopenia y la osteoporosis, asociado a una alteración de la densidad mineral ósea, siendo todos ellos importantes factores de riesgo para la **fractura de cadera**. Es decir, un paciente en estado proinflamatorio con un aumento intrínseco del riesgo de mortalidad, tiene a su vez factores que favorecen la aparición del riesgo de fractura de cadera. Se puede observar por tanto que la relación mortalidad con fractura de cadera no es tan lineal como aparentaba ser.

Un planteamiento interesante es valorar la mortalidad por sexos después de una fractura de cadera. Cabría pensar que dado que la fractura de cadera afecta predominantemente a mujeres osteoporóticas, la mortalidad secundaria a una fractura de cadera seguiría una relación similar de 3 a 1. Sin embargo series grandes, como puede ser la de Ojeda (31), muestran como la mortalidad no solo es similar entre sexos sino que existe cierta tendencia a ser mayor en los varones. Este hallazgo cobra más sentido cuando vemos que la incidencia de fragilidad es similar entre varones y mujeres, y por tanto refuerza la hipótesis de que quizás el factor más importante de mortalidad tras una fractura de cadera, no es la fractura en sí, sino cómo de frágil estaba el paciente previamente.

La relación entre **osteoporosis e inflamación** también está publicada en la literatura. Cauley (95, 96), quién ya en 2007 había investigado la asociación entre inflamación y riesgo de fractura, describió en 2016 que el aumento de la IL6, el TNF- α y la PCR suponían un RR de fractura de cadera de 2,03 y de fractura vertebral de 3. Igualmente Barbour (94, 109) asoció un aumento de IL6 con un aumento del riesgo

relativo de fractura de cadera de 1,64 ($p=0,03$), y aumento del TNF- α con un aumento de 2,05 ($p<0,01$).

Esta relación entre inflamación y osteoporosis, también se ha intentado controlar. Se ha visto como dietas proinflamatorias aumentan el riesgo de fracturas en mujeres, mientras que **dietas antiinflamatorias** se asocian con una **menor pérdida de masa ósea con el paso del tiempo**. En personas con estados proinflamatorios se consigue amortiguar el riesgo de fractura controlando dos factores, la función renal, lo que supone una disminución del 64% del riesgo de fractura, y la densidad mineral ósea, que permite disminuir el riesgo de fractura en un 50% (110).

Hoy en día ya se propone una relación circular entre inflamación, fragilidad y osteoporosis, con la fractura de cadera en medio de todas ellas como se puede observar en la **Fig. 3**.

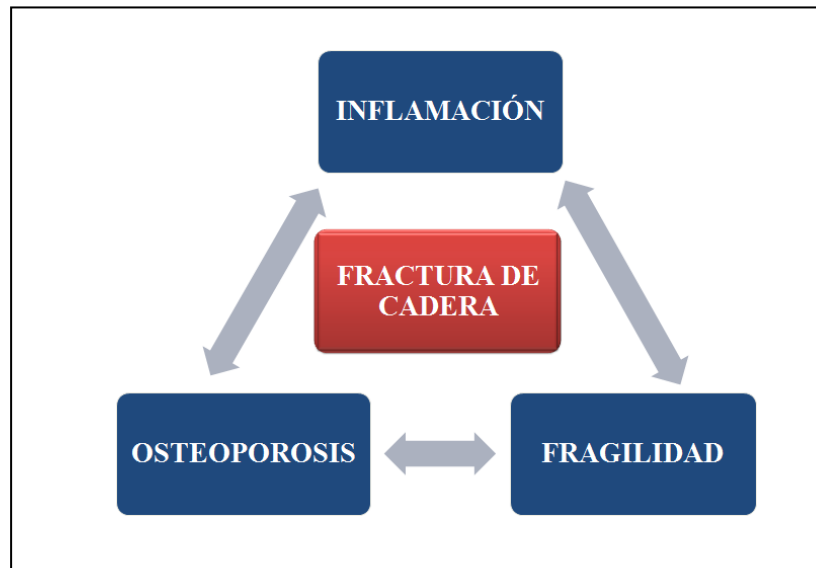


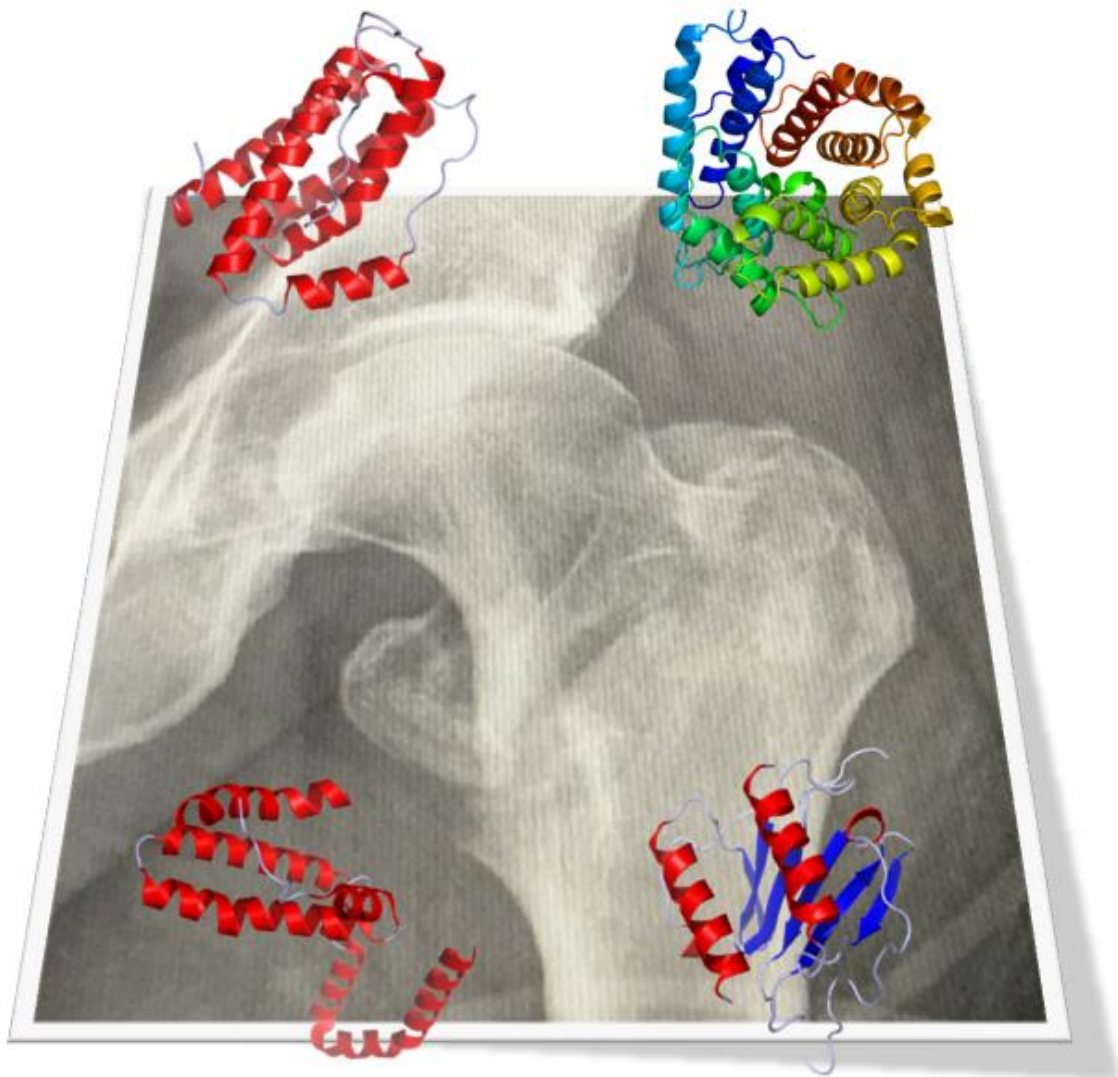
Figura 3. Relación propuesta de la etiología de la fractura de cadera, en la que participan de manera recíproca la osteoporosis, la fragilidad y la inflamación.

Estas relaciones han sido descritas por diversos autores, como Joseph (111) que describió la asociación entre fragilidad y un aumento de moléculas proinflamatorias,

como IL6, TNF- α o PCR; Fulop (112) quién también reforzó la asociación entre un estado proinflamatorio en pacientes definidos como frágiles; Scheidt-Nave (92), que publicó la importante relación de los niveles de IL6 con el riesgo de osteoporosis postmenopáusica; o Yang (113) que igualmente describe la asociación entre osteoporosis e inflamación. También Ensrud (114) describió en 2007 la asociación entre fragilidad y aumento del riesgo de caídas (OR=2,41), así como del aumento del riesgo de mortalidad (OR=1,7).

La relación hay que describirla como piramidal, en la que la situación del sistema inmunitario de la persona juega el papel fundamental, y va a desencadenar una situación de fragilidad o/y osteoporosis, con un aumento al final del riesgo de fractura de cadera. Las consecuencias para el paciente de haber padecido una fractura de cadera serán distintas según que factor de la pirámide haya pesado más, siendo la combinación de estado proinflamatorio y fragilidad el que lleva a un aumento del riesgo de mortalidad. Esto explicaría la diferencia entre sexos en la incidencia de fractura y en la mortalidad, siendo mayor la incidencia en mujeres, por el predominio del factor osteoporosis, pero igualándose la mortalidad entre sexos tras la fractura, pues predomina el componente de fragilidad, cuya incidencia es similar entre hombres y mujeres, entre los que se mueren.

Nos podremos encontrar por tanto ante dos posibles escenarios ante un paciente con una fractura de cadera. Por un lado, aquel paciente frágil en el momento de sufrir la fractura, con un aumento ya descrito del riesgo de muerte, y por otro, con un paciente osteoporótico, sin una clara situación proinflamatoria y por tanto no frágil, pero al que la fractura de cadera puede producir una disminución de su independencia, dificultad progresiva para la marcha, etc., y que puede acabar convirtiéndose en un paciente al que definiríamos como frágil.



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

La hipótesis que pretende demostrar este estudio es:

En pacientes mayores de 60 años que sufren una fractura pertrocanterea de cadera, la medición en sangre de los cambios producidos, durante el ingreso hospitalario, en los niveles de IL6, IL8, IL10, PCR, TNF- α , prealbúmina, hemoglobina y los factores del complemento C3 y C4, permite predecir el riesgo de fallecer, así como el de complicaciones médicas y quirúrgicas, durante el primer año tras la fractura de cadera.

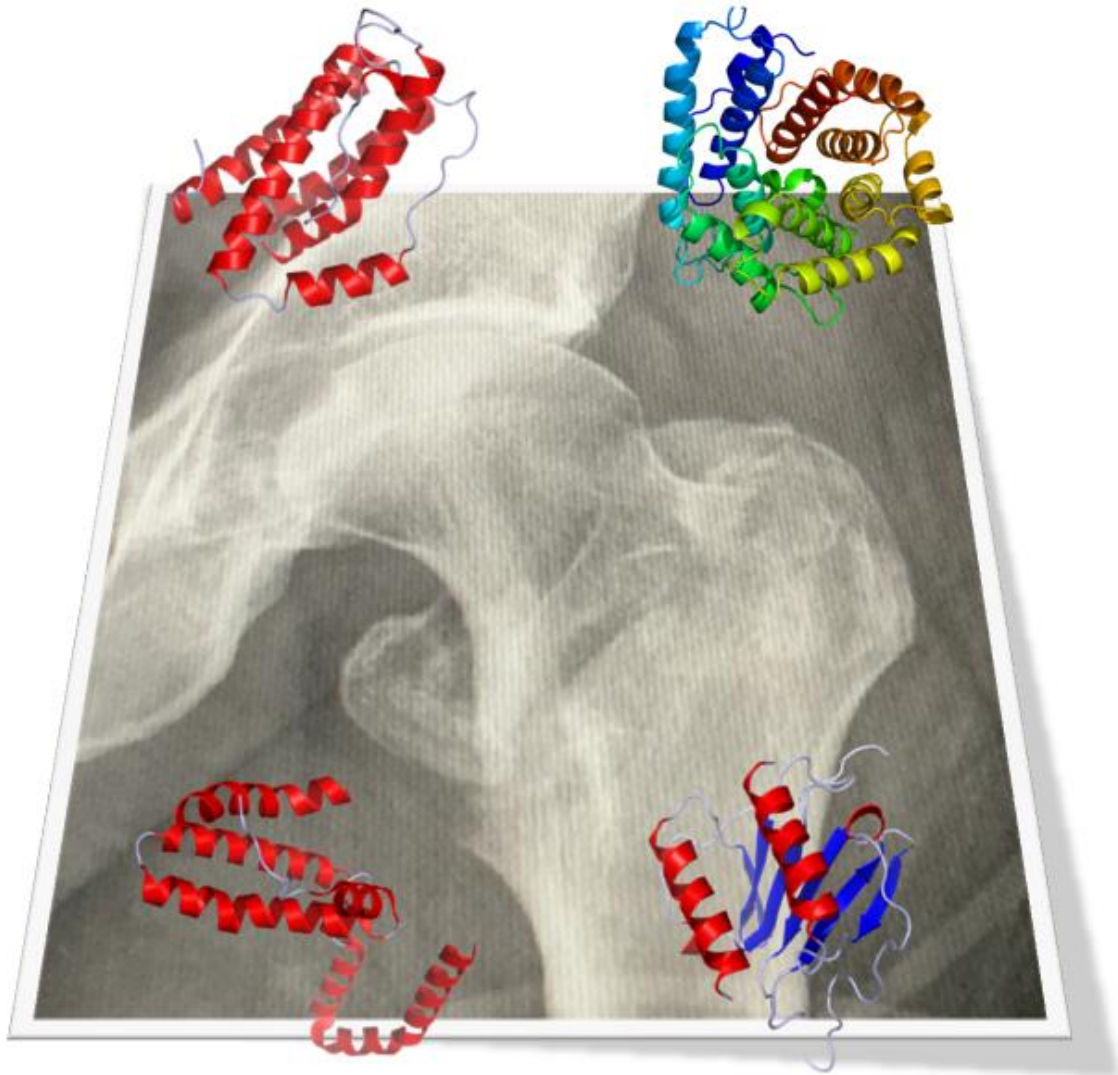
2.2 OBJETIVOS

Con la realización de este trabajo se intentan alcanzar los siguientes objetivos:

- **Objetivo principal:** demostrar que los pacientes que sufren una fractura pertrocanterea de cadera y fallecen durante el primer año tienen niveles más elevados de IL6 en sangre durante el ingreso respecto a los que no fallecen.
- **Objetivos secundarios:**
 - Estudiar las variaciones de las moléculas inflamatorias en el periodo perioperatorio y ver su relación con la aparición después del alta de eventos adversos, como aparición de infecciones, complicaciones del tratamiento quirúrgico y complicaciones médicas.
 - Relacionar los cambios de la IL8, IL10, TNF- α , PCR, prealbúmina, hemoglobina, C3, C4 en el momento perioperatorio con la mortalidad de los pacientes.

OBJETIVOS

- Definir cuál es el mejor momento de medición de las moléculas inflamatorias de cara a poder establecer un pronóstico.
- Crear un modelo predictivo para poder predecir, de la manera más objetiva posible, el riesgo de fallecer de un paciente el primer año tras una fractura pertrocanterea de cadera.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio prospectivo de cohortes no controlado que se llevó a cabo en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Este hospital de acuerdo a su actividad, número de camas, dotación tecnológica, recursos humanos, casos tratados y cartera de servicios se incluye dentro del grupo de alta complejidad según el criterio de la Comunidad de Madrid, España. Todos los sujetos incluidos debían diagnosticarse y tratarse en el Centro. El estudio se desarrolló entre el 1 de enero de 2011 y el 30 de septiembre de 2013.

3.2 SUJETO A ESTUDIO. DEFINICIÓN DE CASO.

Se definió el sujeto a estudio como aquel paciente que acudía a urgencias del hospital, era diagnosticado de una fractura pertrocanterea de cadera, se le podían realizar análisis de sangre y pudo ser seguido durante un año tras su fractura. Se definió caso como aquel paciente incluido en el estudio que fallecía durante el primer año tras el alta hospitalaria por una fractura pertrocanterea.

3.3 APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

El protocolo de estudio que se expondrá a continuación fue presentado al Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos que dio su autorización para el desarrollo del mismo. Se anexa autorización dada por el Comité (Anexo 1).

3.4 PLAN DE TRABAJO

Se dividió el estudio en tres grandes etapas:

- **1º ETAPA:** Diagnóstico y tratamiento de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión hasta alcanzar la n calculada, como se describirá más adelante, en 150 pacientes. Esta etapa requirió de 16 meses para su conclusión.
- **2ª ETAPA:** Seguimiento en consulta de los pacientes hasta el año del alta hospitalaria. Por tanto, esta fase se extendió hasta transcurrido un año desde el alta hospitalaria del último paciente incluido en el estudio. Esta fase finalizó a los 28 meses del inicio del trabajo.
- **3ª ETAPA:** Estudio estadístico de los resultados e interpretación de los mismos. Esta etapa requirió un tiempo de 4 meses.

Por tanto, el tiempo total necesario para llevar a cabo el trabajo de campo del estudio fue de 32 meses.

3.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Para sistematizar el estudio se desarrolló un **protocolo** que incluía **seis fases**:

❖ PRIMERA FASE: RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.

Se desarrolló el reclutamiento y la recogida inicial de datos durante la estancia en urgencias del hospital de aquellos pacientes que fueron incluidos en el estudio.

- Identificación en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico San Carlos de Madrid de todos los pacientes diagnosticados de fractura pertrocanterea de cadera.
- Con el objetivo de conseguir una muestra lo más homogénea posible y controlar al máximo los factores de confusión que pudiesen surgir se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

a. Los **criterios de inclusión** de pacientes en el estudio fueron:

- i. Paciente con fractura aguda, definiéndose aguda como la producida en un plazo máximo de 24h antes de la llegada a urgencias.
- ii. Fractura clasificada como 31A1, 31A2 ó 31A3, según el sistema internacional de clasificación de fracturas del Grupo de estudios de fracturas de la AO Foundation (115).
- iii. Paciente mayor de 60 años.
- iv. Autorización para la inclusión en el estudio por parte del paciente y firma del consentimiento informado previa explicación del protocolo y los riesgos. Se autorizó la inclusión de aquellos pacientes que, si bien no pudiesen firmar por sí mismos, sí tuviesen un familiar o tutor que entendiese el protocolo y diese autorización para la inclusión del paciente en el mismo.

b. **Criterios de exclusión:**

- i. Una o más fracturas concomitantes a otro nivel, producidas a consecuencia del mismo traumatismo que causó la pertrocanterea.

MATERIAL Y MÉTODOS

- ii. Sospecha de enfermedad infecciosa en el momento del diagnóstico, definida por temperatura corporal mayor de 38°C, ó sedimento de orina recogido en el momento del ingreso con resultado patológico. A todos los pacientes se les tomó la temperatura y se les realizó una tira de orina en urgencias. En caso de que la tira fuese patológica se realizó sedimento para confirmar la infección, excluyéndose solo los pacientes con sedimento patológico.
 - iii. Datos radiológicos que supusieran la presunción de fractura patológica, definida como fractura en el contexto de una lesión tumoral ósea.
 - iv. Incapacidad del paciente para la colaboración activa en la cumplimentación de los cuestionarios y ausencia o negativa de familiares o cuidadores a contestar a estos cuestionarios por el paciente.
 - v. Fallo en la recogida de todas las analíticas necesarias para la medición de los marcadores inflamatorios. Se excluyeron aquellos pacientes en los que por diversos motivos no se pudo realizar correctamente en ninguno de los 5 momentos establecidos las mediciones de los marcadores inflamatorios.
- Una vez identificado un candidato potencial para participar en el estudio según los criterios de inclusión y exclusión se le daba información detallada sobre el estudio, sus posibles riesgos y beneficios, y se le solicitaba la firma del

consentimiento informado para su inclusión en el estudio. Los modelos de los documentos entregados se pueden consultar en los Anexos 2 y 3.

- Cuando se completaba el reclutamiento del paciente se le asignaba un número de identificación único para el estudio, comenzando por el 1 para el primer paciente y continuando de uno en uno y de forma ascendente para cada paciente que fue reclutado.
- Se abrió en urgencias un cuaderno de recogida de datos (CRD) que acompañó a cada paciente del estudio, dentro de su historial clínico hospitalario, durante el ingreso hospitalario y ulterior seguimiento. Al acabar el estudio (bien por cumplirse el seguimiento máximo establecido en el protocolo o por defunción del paciente) todos los CRD han sido almacenados y se encuentran custodiados bajo llave en un archivo en el Centro donde se ha llevado a cabo la investigación.
- El CRD iba siendo completado en cada fase del estudio, recogándose en esta primera fase los siguientes apartados para su posterior análisis:
 - **Fecha** de inclusión del paciente.
 - Datos de **filiación**: etiqueta identificativa del hospital, iniciales del paciente, número de historia clínica hospitalaria.
 - **Edad y sexo**.
 - **Antecedentes personales**: alergias conocidas, antecedentes médicos.
 - Datos de la **caída**: tiempo que había pasado desde el traumatismo hasta la llegada a urgencias y lugar de la caída.
 - Características de la **fractura**: tipo de fractura según la clasificación AO previamente citada, así como el lado de la fractura.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Datos **antropométricos**: talla y peso. Posteriormente se llevó a cabo el cálculo del índice de masa corporal (IMC) utilizando esta recogida de datos inicial.
- Situación de **deambulación previa** a la caída: se estratificó la deambulación basal en 4 niveles, autónomo, 1 bastón, 2 bastones o andador, no deambulante. Se interrogó a los pacientes preguntándoles por el día anterior a su ingreso por urgencias.
- **Actividad física** del paciente previa a la caída: al igual que con la situación de deambulación se enfocó la pregunta al día previo al ingreso. Se estratificó la respuesta en 5 niveles, deportista, actividad física ocasional, independiente para actividades de la vida diaria y además es capaz de salir del domicilio de forma autónoma, independiente para actividades de la vida diaria pero incapaz de abandonar su residencia habitual de forma autónoma, dependiente para actividades de la vida diaria.
- Valoración de la **situación funcional** previa a la caída mediante la utilización del Índice de Discapacidad de Maryland, más conocido como Índice de Barthel (Anexo 4), en su edición en español (116, 117). Se decidió utilizar esta escala por ser la más utilizada por los servicios de Geriatria y Rehabilitación en España, incluida la Unidad de Ortogeriatria del Hospital. La Sociedad Británica de Geriatria la considera de elección para valorar las actividades basales de la vida diaria (ABVD) Se dirigieron las preguntas a la situación del paciente el día antes de la fractura definiéndose esta puntuación como la basal del paciente.

El Índice de Barthel ha demostrado tener una excelente reproductibilidad inter e intraobservador con unos coeficientes de correlación de 0,88 y 0,98

respectivamente(118, 119). La escala se valoró en su forma cuantitativa, con puntuación de 0 a 100 puntos, y de forma cualitativa clasificando a los pacientes en:

- ◆ Independiente o dependencia escasa: ≥ 90 puntos.
- ◆ Dependencia moderada: 90 – 60 puntos.
- ◆ Dependencia grave: < 60 puntos.

Granger y cols (120) observaron que una puntuación total de 60 puntos correspondía al límite entre la independencia asistida y la dependencia, habiéndose generalizado este umbral en muchos otros trabajos. La mayoría de pacientes con más de 60 puntos son independientes para cuidados básicos personales como moverse sin ayuda, controlar esfínteres, comer e ir al baño de forma autónoma. Una puntuación superior a 90 corresponde a un paciente independiente o con mínima ayuda, siendo capaz de vestirse y asearse solo.

- Evaluación de la **calidad de vida relacionada con la salud** (CVRS) previa a la fractura mediante el cuestionario validado EuroQol-5D en su versión en español (EQ-5D) (Anexo 5) (121) (122, 123). Al igual que con el Índice de Barthel se plantearon las preguntas enfocadas al día previo al ingreso e igualmente se definió esta puntuación como la basal.

Para la medición de la CVRS en estas condiciones se requieren cuestionarios muy robustos, que puedan administrarse de manera rápida y sencilla, y que permitan obtener resultados a la vez fiables y válidos. Hoy día existen relativamente pocos cuestionarios con estas características. Desde su concepción, el EQ-5D se diseñó como un cuestionario sencillo que pudiera

MATERIAL Y MÉTODOS

ser administrado en condiciones muy variadas de medición –por correo, autoadministrado o por entrevista. Otros instrumentos de este tipo son el Quality of Well-Being Scale, el Health Utilities Index o el 15-D. Sin embargo, el EQ-5D es el único que ha sido adaptado y validado para su uso en España. El cuestionario valora 5 dimensiones diferenciadas que incluyen: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor / malestar, ansiedad / depresión. Para cada uno de los 5 apartados se plantean tres posibles respuestas del tipo: no tengo problemas, respuesta 3, tengo algunos problemas, respuesta 2, soy incapaz, respuesta 1. El paciente debe seleccionar una sola respuesta para cada dimensión.

Los resultados del EQ-5D se analizaron desde un punto de vista cualitativo, describiendo las respuestas dadas en cada dimensión en forma de porcentaje. También se analizó como variable cuantitativa, calculando la puntuación obtenida para cada paciente. Este cálculo se lleva a cabo en función de una serie de coeficientes, que asigna una importancia específica a cada dimensión y se multiplica según la respuesta dada, corrigiéndose negativamente si en algún ítem se ha respondido de manera negativa y positivamente si en todos los ítems se ha contestado la respuesta más positiva, obteniéndose una puntuación entre 0 y 1, siendo el 1 el que representa la mejor percepción de calidad de vida y 0 la peor. Esta metodología seguida es la descrita por Herdman y cols (122).

❖ SEGUNDA FASE: SEGUIMIENTO HASTA LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.

Esta fase se desarrolló para cada sujeto entre la inclusión en el estudio y la cirugía.

- Todos los pacientes fueron sometidos a valoración por los Servicios de Anestesiología y Reanimación así como de Geriatría, que valoraron el riesgo quirúrgico de los pacientes. En algunas ocasiones se podía requerir valoración preoperatoria adicional por otras especialidades o la realización de otras pruebas complementarias, según criterio de los geriatras o anestesiólogos. En ningún caso el estudio interfirió con estas valoraciones ni con la petición de las pruebas complementarias que pudiesen haberse necesitado, simplemente se recogió la posible demora que, estas valoraciones adicionales, hubiesen podido suponer para el tratamiento quirúrgico del paciente.

- Se recogieron las siguientes variables:

- **Demora en días entre el ingreso y el tratamiento quirúrgico**, tomándose como +1 el día siguiente al ingreso hospitalario.

- Los posibles factores que se tuvieron en cuenta como causantes de la demora fueron:

- Tratamiento anticoagulante activo
- Tratamiento antiagregante que contraindicara la cirugía precoz según criterios establecidos por el S. de Anestesiología de nuestro Centro. Concretamente la toma de Adiro® en dosis superiores a 100mg/día o de cualquier otro antiagregante eran causas que imposibilitaban la cirugía precoz.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Problema médico que contraindicase la cirugía según criterio de los geriatras.
- Otras causas que hubiesen motivado el retraso. No se incluyó como parte de estas otras causas el retraso por causas organizativas, disponibilidad de quirófano, día de la semana en el que ingresa el paciente, etc.
- Se recogió si el paciente había recibido **transfusiones** desde su ingreso, anotándose que día post-ingreso había sido transfundido así como el número de concentrados (en unidades de concentrados de hematíes).
- Una vez realizada la valoración por el anestesta se anotó el **riesgo quirúrgico** según la escala de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA)(124) .
- Se recogió la variable exitus en caso de producirse.

❖ TERCERA FASE: INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.

En esta fase se recogieron las variables relacionadas con el **tratamiento quirúrgico del paciente**.

- El **tipo de anestesia** lo determinó el anestesiólogo responsable en la cirugía, sin que el estudio haya influido en la toma de decisión. Se estratificó el tipo de anestesia en 4: general, raquimedular, epidural, otra.
- El tratamiento quirúrgico que se llevó a cabo incluyó la reducción de la fractura y la osteosíntesis. De acuerdo con la práctica habitual del Servicio el tratamiento de estas fracturas se realiza mediante enclavado endomedular con sistema de

clavo trocantérico anterógrado Gamma® 3, de la compañía Stryker® (*Kalamazoo, Michigan, EEUU*). El tipo de tratamiento no se vio influenciado por el estudio. No se consideró motivo de exclusión del paciente la posible cirugía mediante una técnica quirúrgica distinta a la descrita como habitual, anotándose esta variación en el CRD.

➤ Entre las posibles variaciones de la cirugía se recogieron como variables a estudio las siguientes:

- **Reducción** llevada a cabo de forma abierta o cerrada.
- **Longitud** del clavo utilizado, diferenciando entre corto (180mm) o largo (en cualquiera de sus longitudes).
- **Ángulo** cervicodiafisario del clavo: 120°, 125° o 130°.
- Longitud del **tornillo cefálico** empleado.
- Utilización o no de **bloqueo distal** y en caso afirmativo se recogió la posición de colocación diferenciándose entre dinámica y estática.
- Se anotó la realización de **transfusión** intraoperatoria y su cantidad (en número de concentrados de hematíes).
- Se tuvo en cuenta la posibilidad de aparición de **complicaciones** intraoperatorias, clasificándose estas como:
 - Ninguna complicación.
 - Fractura femoral diafisaria.
 - Fractura del trocánter mayor.
 - Protrusión del tornillo cefálico.
 - Otro problema con el material de osteosíntesis.

MATERIAL Y MÉTODOS

En estos cuatro últimos casos se recogió como complicación tanto si se identificaban de forma intraquirúrgica como si se hacía en el primer control radiográfico realizado a los pacientes tras la cirugía (normalmente al día siguiente de la intervención).

- Problema anestésico.
 - Exitus intraoperatorio.
 - Otra complicación, debiéndose describir cual había sido.
- Tras la cirugía los pacientes de forma rutinaria fueron llevados a la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA) donde estaban bajo supervisión del S. de Anestesia, aunque no se consideró motivo de exclusión si bajo criterio del anestesista se indicaba el seguimiento postoperatorio inmediato en la Unidad de Cuidados Intensivos.

❖ CUARTA FASE: SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO EN PLANTA.

Se realizó el seguimiento postoperatorio de los pacientes en la planta de hospitalización, con visita diaria por parte de uno de los miembros del S. de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Durante esta fase se recogieron en el **día +1 y +3 postoperatorios**, así como el **día del alta**, los siguientes parámetros:

- En el **día +1** se recogían:
- **Incidencias** ocurridas durante la estancia en la URPA.
 - **Transfusiones** postoperatorias entre la cirugía y el día +1 incluido, indicando la cantidad (en unidades de concentrados de hematíes).

- Se anotó la evolución de la **herida quirúrgica**, recogiendo si se había colocado **redón** o no, y en caso de estar colocado si se había indicado la retirada del mismo; así mismo se debía clasificar el **estado de la herida** en sin manchado, manchado seroso, manchado hemático, manchado purulento.
- Se recogieron las posibles **complicaciones** que podían aparecer durante la estancia postoperatoria dividiéndose estas en:
 - Ninguna
 - Hematoma
 - Infección superficial de herida quirúrgica. Definida como manchado de herida que no requiere intervención quirúrgica para su resolución.
 - Infección profunda de herida quirúrgica. Definida como aquella que provoca indicación de lavado en quirófano para facilitar su resolución.
 - Otro foco infeccioso, debiéndose especificar el origen si éste era filiado.
 - Evento tromboembólico. Definido como trombosis venosa profunda sintomática o embolia pulmonar sintomática.
 - Evento cardiopulmonar. Definido como patología de origen respiratorio o cardíaco que requiere intervención terapéutica de cualquier tipo.
 - Evento neurológico. Definido como patología de origen neurológico que precisa intervención de algún tipo. Se incluyó en este tipo de eventos el diagnóstico de delirium.
 - Otro. Definido como cualquier complicación sucedida durante el ingreso no recogida en las definiciones previas y que requiere algún tipo de tratamiento o supone retraso en la recuperación del paciente.
- Se anotaba si el paciente había conseguido **sedestación** o no.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se identificaba a los pacientes capaces de **deambular** y en caso afirmativo se indicaba los **medios mecánicos** utilizados como ayuda, diferenciándose entre andador, muletas o deambulaci3n aut3noma.
- En el **día +3** se recogían los siguientes parámetros:
 - Necesidad de **transfusi3n**. En caso de llevarse a cabo se anotaba el día postquirúrgico en la que se llevó a cabo y el número de unidades. Se anotaban igualmente las cifras de hemoglobina antes y después de la transfusi3n.
 - Se valoraba el estado de la **herida quirúrgica**, clasificándose al igual que el día +1 como sin manchado, manchado seroso, manchado hemático, manchado purulento.
 - Se anotaban las **complicaciones** igual que en el día +1 siguiendo los criterios ya explicados. En caso de producirse el exitus del paciente se anotaba el día postquirúrgico en el que éste se había producido.
 - Se recogía de la misma manera que en el día +1 tanto la capacidad o no de **sedestaci3n** como de **marcha**, indicándose en este caso el día postquirúrgico en el que había comenzado la deambulaci3n, e igualmente el tipo de ayuda mecánica que empleaba el paciente.
- En la hoja de control **al alta** se recogían los datos ya explicados para el día +3, anotándose el día postquirúrgico en el que se producían los eventos recogidos (desde el día +3).
 - Adicionalmente en este momento se recogió el **destino del paciente al alta** del Servicio, diferenciándose entre:

- Domicilio
- Residencia privada
- Centro de apoyo
- Otro. Dentro de esta categoría se incluían posibles traslados intrahospitalarios, en los que el paciente ya no estaba a cargo del Servicio de Traumatología y no se llevaba a cabo seguimiento rutinario hasta la visita a consultas externas.

❖ QUINTA FASE: SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.

Se llevó a cabo el seguimiento de todos los pacientes tras el alta hospitalaria en consultas externas. Se estableció como **seguimiento protocolizado** para el estudio una visita en el **mes +1 tras el alta y al año de la cirugía**. Esta visita se concertaba para realizarse de forma presencial en las consultas externas del Hospital Clínico San Carlos. En las visitas establecidas se protocolizó igualmente la necesidad de realizarse un **estudio radiográfico** consistente en una radiografía simple de la cadera intervenida en proyección anteroposterior y una en proyección axial. En ambos casos se debía visualizar todo el material de osteosíntesis (aunque no obligatoriamente en la misma imagen en los casos de clavos largos).

➤ Manejo de pacientes que no acudían a la consulta protocolizada:

En caso de no acudir el paciente a la consulta se contactaba telefónicamente con el paciente o familiares para conocer el motivo de la no asistencia. En caso de no lograrse el contacto se consultaba la historia clínica del paciente, tanto la intrahospitalaria como la historia clínica electrónica de la Comunidad de Madrid a través del portal informático Horus para investigar las posibles causas de la no

MATERIAL Y MÉTODOS

asistencia e imposibilidad de contacto, intentando recabar la máxima información posible de estas fuentes, tanto de los posibles exitus como de las posibles complicaciones que hubiesen limitado la capacidad de asistencia al seguimiento protocolizado. En caso de no poder completarse de ninguna manera los ítems que a continuación se describirán, así como las escalas de valoración que se requerían, se consideraba al sujeto como **pérdida de seguimiento**, realizándose entonces el análisis de los resultados hasta el último contacto que se tuviera con el paciente, pero **perdiendo su condición de sujeto a estudio** y por tanto no valorándose a la hora del análisis de los exitus.

- El número de revisiones para cada paciente, además de las dos protocolizadas, fue variable en función de la evolución del paciente, pudiéndose aumentar en caso de que cualquier facultativo así lo indicara conveniente. De estas visitas adicionales no se recogieron datos.
- En las dos visitas protocolizadas se recogieron las siguientes variables:
 - Fecha de la visita
 - **Residencia del paciente** en el momento de la visita. Se estratificó en domicilio, residencia privada, centro de apoyo.
 - **Ayudas a la deambulación** en el momento de la revisión: sujeto autónomo, utilización de 1 bastón, utilización de 2 bastones o andador, sujeto no deambulante.
 - **Grado de actividad física** en el momento de la visita: se estratificó la respuesta en los mismos 5 niveles que se había realizado durante la **1ª fase** del estudio, deportista, actividad física ocasional, independiente para actividades de la vida diaria y además es capaz de salir del domicilio de

forma autónoma, independiente para actividades de la vida diaria pero incapaz de abandonar su residencia habitual de forma autónoma, dependiente para actividades de la vida diaria.

- Se valoró el grado de **dolor** del paciente, diferenciándose de forma cualitativa entre: ningún dolor, dolor ocasional que requiere analgesia 2 ó 3 veces por semana, dolor que requiere analgesia diaria, dolor incapacitante.
- Se valoró la situación de la **herida quirúrgica**, describiéndose esta como: cicatrizada, manchado seroso, manchado hemático, manchado purulento.
- Se diferenció la **situación radiológica** de la fractura y del material de osteosíntesis entre las siguientes opciones:
 - Signos de **consolidación**:
 - ◆ Ningún signo de consolidación. Definido como la ausencia completa de callo óseo.
 - ◆ Algún signo de consolidación. Definido como la presencia de callo en alguna de las 4 corticales evaluadas (superior, inferior, anterior o posterior)
 - **Posición del tornillo cefálico** en la cabeza femoral. Para ello se dividía la cabeza en tres tercios en cada una de las proyecciones, superior, medio o inferior en la visión anteroposterior y anterior, medio o posterior en el estudio axial.
- Aparición de **complicaciones**. Se dividieron en tres grupos:
 - Complicaciones **relacionadas con la fractura y el material de osteosíntesis**:
 - ◆ Ninguna

MATERIAL Y MÉTODOS

- ◆ Rotura del tornillo distal. Definida como la visualización, en alguna de las 2 proyecciones radiográficas realizadas, de rotura del tornillo de bloqueo distal.
- ◆ Rotura del clavo.
- ◆ Protrusión del material de osteosíntesis. Se definió como la protrusión sintomática del clavo a nivel de la punta del trocánter o a nivel de la cara lateral del fémur a consecuencia del tornillo cefálico.
- ◆ Pseudoartrosis. Definida como ausencia de consolidación de la fractura. En la revisión al mes aunque aparecía reflejado en el CRD no se consideró la posibilidad de pseudoartrosis. Al año se definió pseudoartrosis como la necesidad de reintervención durante el primer año postoperatorio, al haberse establecido radiológicamente la falta de consolidación de la fractura.
- ◆ Fractura periclavo. Definida como aparición de fractura femoral alrededor del implante a consecuencia o no de una caída.
- ◆ Fenómeno de corte. Definido como varización de la cabeza femoral por movilización de la fractura que produce protrusión del tornillo cefálico en la parte superior de la cabeza femoral o incluso penetración dentro de la articulación o del acetábulo.
- ◆ Infección relacionada con la cirugía. Se estableció que para considerar infección durante el seguimiento se debía producir intervención terapéutica con antibióticos y/o tratamiento quirúrgico encaminado a erradicar la infección.

- ◆ Se recogió como evento la caída del paciente que hubiera producido una nueva fractura durante el seguimiento, anotándose el momento en el que se produjo como meses tras el alta hospitalaria.
- ◆ Otras complicaciones relacionadas con la fractura o material de osteosíntesis, debiéndose describir el evento.
- Se recogió la **necesidad de reintervención** y el tipo de cirugía que se llevó a cabo de la siguiente manera:
 - ◆ Ninguna
 - ◆ Extracción del material de osteosíntesis de forma aislada.
 - ◆ Extracción del material de osteosíntesis y colocación de nueva osteosíntesis.
 - ◆ Extracción del material de osteosíntesis e implantación de artroplastia de cadera.
 - ◆ Otro tipo de reintervención, debiéndose especificar cuál.
- **Complicaciones médicas.** Se interrogaba a los sujetos por aquellas complicaciones que habían requerido intervención por parte de su médico de atención primaria o algún especialista. Se diferenciaron las siguientes:
 - ◆ No aparición de complicaciones médicas.
 - ◆ Complicación cardiopulmonar. Definida como evento cardiológico o respiratorio.
 - ◆ Complicación tromboembólica en cualquiera de sus presentaciones.
 - ◆ Complicación neurológica.
 - ◆ Complicación infecciosa. Se excluyó de este punto la infección relacionada con la cirugía pues ya se recogía en otro apartado.

- ◆ Otro tipo de complicación.

- **Exitus.** Este extremo se averiguaba ante la falta de asistencia del paciente al seguimiento y tras contacto telefónico con la familia o, si este fallaba, consulta del portal de historial clínico electrónico Horus de la Comunidad de Madrid. Se indicaba el momento del exitus durante el seguimiento como meses desde el alta hospitalaria (desde +1 a +12). Así mismo se intentaba averiguar la causa de la defunción.

- Valoración de la **situación funcional** en el momento del seguimiento mediante la utilización del mismo Índice de Barthel utilizado en la **primera fase** del estudio.
- Evaluación de la **calidad de vida** de los sujetos mediante el cuestionario validado de calidad de vida EuroQol 5D en su versión en español idéntico al utilizado en la **primera fase** del estudio.

❖ SEXTA FASE. ESTUDIO ESTADÍSTICO.

Estudio estadístico de los resultados obtenidos. Se contó con la colaboración de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos. La metodología empleada se describe más adelante.

3.6 SOPORTE INFORMÁTICO

Toda la información recogida en los CRDs fue posteriormente introducida en soporte electrónico. Para facilitar la tarea se diseñó una base de datos en el programa informático Microsoft® Office Access 2007. Los datos analíticos se recogieron con

ayuda del programa informático Microsoft® Office Excel 2007. En ambos casos, cuando se completó el estudio se volcaron todos los datos al programa de análisis estadístico SPSS versión 23.0 desde el que se realizó el análisis estadístico.

3.7 TAMAÑO MUESTRAL

Se calculó, con ayuda de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, el tamaño muestral necesario para dar el suficiente poder estadístico y así llegar a conclusiones acertadas. En base a estudios publicados en los que se realizaron mediciones de moléculas inflamatorias y la variable a estudio incluía la mortalidad, se llegó a la conclusión de que lo ideal era realizar un estudio de tamaño predeterminado, con la inclusión de 150 pacientes. Este cálculo se realizó estimándose una diferencia de medias de IL-6 en el momento del ingreso de 7 pg/mL.

3.8 METODOLOGÍA EMPLEADA PARA LA MEDICIÓN DE MARCADORES INFLAMATORIOS SÉRICOS

Se estableció la valoración de la respuesta inflamatoria a nivel sistémico de los pacientes incluidos mediante análisis de sangre en 5 momentos que se denominaron “tiempos”:

- Tiempo 1: Durante la estancia en urgencias una vez realizado el diagnóstico y la inclusión del paciente en el estudio.
- Tiempo 2: Preoperatoriamente (el mismo día de la cirugía).
- Tiempo 3: A las 24 horas postcirugía.
- Tiempo 4: A las 72 horas postcirugía.
- Tiempo 5: Al alta del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

En los casos en los que se llevó a cabo la cirugía de urgencias, dado que las analíticas de los tiempos 1 y 2 se hubieran obtenido con muy poco margen de diferencia, se estableció que los datos del tiempo 1 serían considerados en este subgrupo de pacientes como resultados del tiempo 1 y también del tiempo 2. Esto se decidió así para evitar una punción extra al paciente y ahorrar costes, pues se estimó que las variaciones en las moléculas a estudio no iban a ser significativas cuando el tiempo de separación entre las analíticas fuese tan corto.

Se seleccionaron los siguientes marcadores para la valoración de la respuesta inflamatoria:

- a. **Proteína C Reactiva (PCR).** Molécula que participa activamente en la respuesta inflamatoria, con efectos pro y antiinflamatorios. De medición rutinaria en los laboratorios actuales y de bajo coste.

- b. **Interleuquina 6 (IL6).** Citoquina multifuncional de gran importancia en la respuesta inmune, su utilidad pronóstica ha sido ampliamente descrita en diversos contextos.
- c. **Interleuquina 8 (IL8).** La secreción de IL8 es estimulada por el estrés oxidativo creado en focos inflamatorios, por lo que se considera un parámetro importante para localizar procesos de inflamación.
- d. **Interleuquina 10 (IL10).** Citoquina en este caso con efectos principalmente antiinflamatorios, basados fundamentalmente en su capacidad para regular a la baja a citoquinas proinflamatorias como IL1, IL6, TNF- α , y otras con efecto quimiotáctico como la IL8. Se decidió su medición para identificar si aquellos pacientes en los que no hubiera un aumento significativo de IL6 o IL8 se observara un aumento de IL10.
- e. **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).** Entre sus funciones se encuentra la estimulación de citoquinas inflamatorias, como IL1, IL6 o IL8, por lo que se consideró de utilidad en la valoración global de la respuesta inflamatoria.
- f. **Prealbúmina.** Las concentraciones de prealbúmina sérica disminuyen rápidamente a consecuencia de una ingesta inadecuada de proteínas, y se eleva hasta valores normales aproximadamente a los diez días de retomar una alimentación adecuada. Es por tanto un marcador fiable del estado nutricional del paciente, más incluso que las mediciones antropométricas. Tiene además una importancia añadida para este estudio, pues se trata de un reactante de fase aguda negativo. Esto quiere decir que sus niveles se ven disminuidos en el contexto de respuestas inflamatorias, por el aumento

MATERIAL Y MÉTODOS

de la permeabilidad capilar y por la disminución de su síntesis hepática al aumentar éste la producción de otras moléculas.

- g. **Factor 3 del complemento (C3).** Se decidió valorar la respuesta del Complemento pues la presencia de isquemia muscular desencadena la activación tanto de la vía clásica como de la alternativa, y se van a depositar en el foco isquémico, disminuyendo por tanto sus niveles plasmáticos, siendo los dos factores más medidos en la práctica clínica el C3 y el C4.
- h. **Factor 4 del complemento (C4).** Por los motivos ya explicados para el C3.

Además de estas moléculas se llevó a cabo, en los cinco momentos definidos anteriormente el análisis de sangre habitual de estos pacientes, consistente en:

- Hemograma completo, con recuento celular, hematocrito, volumen corpuscular medio y hemoglobina.
- Coagulación que incluía tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado e INR.
- Bioquímica con ionograma (sodio, potasio y cloro), glucosa y función renal (creatinina, su aclaramiento y urea).

De todas estas moléculas se prestó especial interés a los niveles de **hemoglobina** de los pacientes, y se realizaron las mismas comparativas y análisis estadísticos que con las moléculas inflamatorias previamente descritas.

3.9 METODOLOGÍA DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS.

Las moléculas a estudio se debían medir en una muestra de suero del paciente por lo que en cada tiempo en el que se había establecido una medición se realizó una sola toma de sangre al paciente, mediante punción de vena superficial periférica, de una cantidad total máxima estimada de 20 ml, que se repartió en 6 tubos según la siguiente distribución:

- **1 tubo tapón malva con EDTA 3K** para valoración del hemograma.
- **1 tubo tapón marrón** para medir PCR, C3, C4 y prealbúmina.
- **3 tubos tapón amarillo** para medir los niveles de IL-6, IL-10 y TNF alfa.
- **1 tubo tapón morado con EDTA 3K** para cuantificar la IL-8.

Dos de los tres tubos de **tapón amarillo** debían mantenerse en **frío** pero sin congelar y bajarse inmediatamente al laboratorio. Se dotó a los controles de enfermería donde ingresaban los pacientes del estudio de contenedores preparados para el manejo de muestras en frío.

Para asegurar una recogida protocolizada de las muestras se adjuntaron, al cuaderno de recogida de datos utilizado, los **volantes de las analíticas ya rellenos** (Anexo 6), así como las instrucciones precisas (Anexo 7) de cómo se debía hacer la extracción y como se debían manejar las muestras, para facilitar y homogeneizar la labor de extracción por parte de la enfermería. Los volantes de analíticas iban identificados con la pegatina hospitalaria y con el número de identificación del paciente en el estudio, así como el tiempo al que correspondía la analítica (numerado del 1 al 5 según se ha descrito previamente).

MATERIAL Y MÉTODOS

Una vez realizada la extracción se entregaban en el laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico San Carlos donde se les asignaba un código de identificación. Uno de los tubos de tapón amarillo en frío, del que posteriormente se analizaría la IL-6 se identificaba con una etiqueta denominada “B”. El otro tubo de tapón amarillo en frío y el de tapón morado se identificaban con un código numérico para identificación interna del laboratorio.

Se centrifugaban inmediatamente las muestras y se procesaban las pruebas de rutina (hemograma, prealbúmina, PCR y C3). El tubo para cuantificar IL-6 se procesaba inmediatamente en la Unidad de Hormonas y Metabolismo del Servicio de Análisis Clínicos. En caso de que no fuese posible procesar de forma inmediata la muestra, el tubo se congelaba inmediatamente a -20°C.

Se realizaban 3 alícuotas de al menos 500µL del 2º tubo de tapón amarillo para cuantificar IL-10 y TNF- α , y una alícuota de reserva marcada con el número de identificación del paciente en el estudio. Estas muestras eran congeladas a -80°C de forma inmediata.

Del tubo de tapón morado se realizaban 2 alícuotas de 500µL para la posterior cuantificación de IL-8 y una vez identificadas se congelaban a -80°C.

3.10 METODOLOGÍA DE MEDICIÓN DE LAS CITOQUINAS INFLAMATORIAS

Se describe a continuación de forma detallada la técnica realizada para la cuantificación de los marcadores inflamatorios utilizados en el estudio:

- **INTERLEUQUINA 6**

La IL6 se midió mediante un método de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en un Cobas E-411 (*Roche Diagnostics*- Mannheim, Alemania).

El método utiliza 30 µL de suero que se incuban con un anticuerpo monoclonal biotinilado específico anti IL6. Tras añadir un segundo anticuerpo monoclonal específico marcado con quelato de rutenio y micropartículas recubiertas con estreptavidina, se forma un complejo sándwich. En la célula de lectura mediante magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo, y al aplicar una corriente eléctrica se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz es medida con un fotomultiplicador.

- El método tiene un rango analítico entre 1,5 y 5000 pg/mL.
- El rango de referencia para población sana es < 7 pg/mL.

- **INTERLEUQUINA 8, INTERLEUQUINA 10 y TNF-alfa**

Se midieron en un Immulite 1000 de Siemens Diagnostics ® (*Siemens Healthcare Diagnostics*, Tarrytown, Nueva York, EEUU).

- **INTERLEUQUINA 8:**

Immunoensayo quimioluminiscente en fase sólida.

El ensayo utiliza 50 µL de suero que se incuban con una microesfera de poliestireno, recubierta de anticuerpos monoclonales murinos anti IL-8. Se

MATERIAL Y MÉTODOS

añade posteriormente un conjugado de Fosfatasa alcalina-anticuerpo policlonal de conejo anti IL-8. Tras un período de incubación la mezcla de reacción se separa de la microesfera mediante centrifugación a alta velocidad. La cuantificación se realiza añadiendo un substrato quimioluminiscente (dioxetano) que reacciona con la fosfatasa alcalina emitiendo luz que es medida en un fotomultiplicador.

- El método tiene un rango analítico entre 2 y 7500 pg/mL.
- El rango de referencia para población sana es < 62 pg/mL.

○ **INTERLEUQUINA 10:**

Inmunoensayo quimioluminiscente en fase sólida que utiliza anticuerpo monoclonal de ratón anti-IL10 siendo por lo demás metodológicamente igual a la medición de IL8.

- El método tiene un rango analítico entre 5 y 1000 pg/mL.
- El rango de referencia para población sana es < 9,1 pg/mL.

○ **FACTOR NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF-alfa):**

Al igual que con la IL-8 e IL-10 se realizó un inmunoensayo quimioluminiscente en fase sólida que a diferencia de los anteriores utiliza un anticuerpo monoclonal de ratón anti-TNF alfa.

- El método tiene un rango analítico entre 1,7 y 1000 pg/mL.
- El rango de referencia para población sana es < 8,1 pg/mL.

● **COMPLEMENTO C3 y C4:**

C3 y C4 se midieron mediante nefelometría en un Dimensión Vista de Siemens Diagnostics® (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, New York, EEUU).

- El método tiene un rango analítico entre 10 y 410 mg/dL.

- El rango de referencia para población sana es C3 entre 90-180 mg/dL y C4 entre 16-47 mg/dL.

3.11 JUSTIFICACIÓN DE PARTIDAS PRESUPUESTARIAS

El presente estudio contó con ayuda económica por parte del fondo de investigación sanitaria (**FIS**) del Instituto de Salud Carlos III dependiente del Ministerio de Ciencia E Innovación del Gobierno de España, con el número de proyecto **PI11/01541**. La partida presupuestaria total fue de 29.645€. Esta dotación económica se solicitó porque en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico San Carlos se disponía de los medios para la realización de determinaciones habituales en pacientes con fractura pertrocanterea de cadera: hemograma, con serie roja, blanca y plaquetaria; coagulación con medición de tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial activada; bioquímica para determinación de glucosa, urea, creatinina, ionograma, albúmina, transferrina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular. No se realizaban de forma rutinaria mediciones de las moléculas inflamatorias que se han estudiado, y que requieren de aparataje que no estaba disponible y de una serie de kits de medición que se comercializan para cada molécula de forma independiente. Con la financiación obtenida se pudo realizar la compra de los kits necesarios para todas las mediciones que se precisaron. Los kits que se requirieron, teniendo en cuenta que se calcularon 5 mediciones de cada molécula para 150 pacientes fueron los siguientes:

- COMPLEMENTO C3 y C4. Kit de 125 determinaciones. Se requirieron 6 Kits.
- INTERLEUQUINA -6. Kit de 200 determinaciones. Se requirieron 4 Kits.
- INTERLEUQUINA -8 Humana. Kit de 96 determinaciones. Se requirieron 8 Kits.

MATERIAL Y MÉTODOS

- INTERLEUQUINA – 10 Humana. Kit ELISA de 96 determinaciones. Se requirieron 8 kits.
- TNF-Alfa Humano. Kit ELISA de 96 determinaciones. Se requirieron 8 Kits.

3.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar (DE) y, las variables que no siguen una distribución normal se expresan con mediana y rango intercuartílico (RIQ). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

Para la descripción de la evolución de la mortalidad en la serie en los primeros 12 meses se estimó la función de supervivencia por el **método de Kaplan-Meier**.

Análisis del comportamiento de los marcadores inflamatorios según la variable exitus durante el primer año de seguimiento

Para el análisis de la evolución de los marcadores inflamatorios en los tres momentos de estudio (urgencias, prequirúrgicos y 24 horas tras la cirugía) en función de la mortalidad a los 12 meses de seguimiento se empleó el análisis de la varianza (ANOVA) de un factor de medidas repetidas. Se introdujo el tiempo como factor intrasujeto y la variable exitus como factor intersujeto. Para evaluar si la evolución era diferente entre los sujetos con y sin exitus se valoró la significación estadística del término de interacción exitus*momento. En este mismo análisis se compararon las

medias de los marcadores en cada momento entre los dos grupos de estudio, así como el cambio intragrupo. Para todos los contrastes múltiples el nivel de significación estadística **se corrigió mediante el método de Bonferroni**. Para los **parámetros inflamatorios** que se ajustaron a una distribución normal se realizó una **transformación logarítmica de la variable**. Para las variables que tras dicha transformación no se ajustaron a una distribución simétrica (IL-10) se realizó una categorización en dos grupos. Para evaluar el cambio intragrupo en el tiempo de los valores de la **IL-10** se empleó el **test de McNemar para datos apareados**.

Esta misma estrategia se utilizó para evaluar la evolución de los niveles de marcadores inflamatorios según la aparición de complicaciones quirúrgicas, complicaciones médicas, complicación infecciosa y necesidad de reintervención durante el primer año después del alta hospitalaria.

Desarrollo de un modelo predictivo de la mortalidad durante el primer año tras el alta de una fractura pertrocanterea de cadera tratada quirúrgicamente.

Se desarrolló un **modelo predictivo** de mortalidad durante el primer año con datos analíticos y clínicos que se pueden obtener en el momento del diagnóstico en urgencias de una fractura pertrocanterea de cadera. Se evaluó la asociación de las variables cualitativas con la mortalidad al año mediante el test de **Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher**, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Las comparaciones de medias se realizaron mediante el test de la **t de Student**, previa realización del **test de homogeneidad de varianzas de Levene**, si las variables siguieran una distribución normal en los grupos a comparar. Para la comparación de las variables continuas, que no se ajustan a la distribución normal, se utilizó el **test no paramétrico U de Mann-Whitney**.

MATERIAL Y MÉTODOS

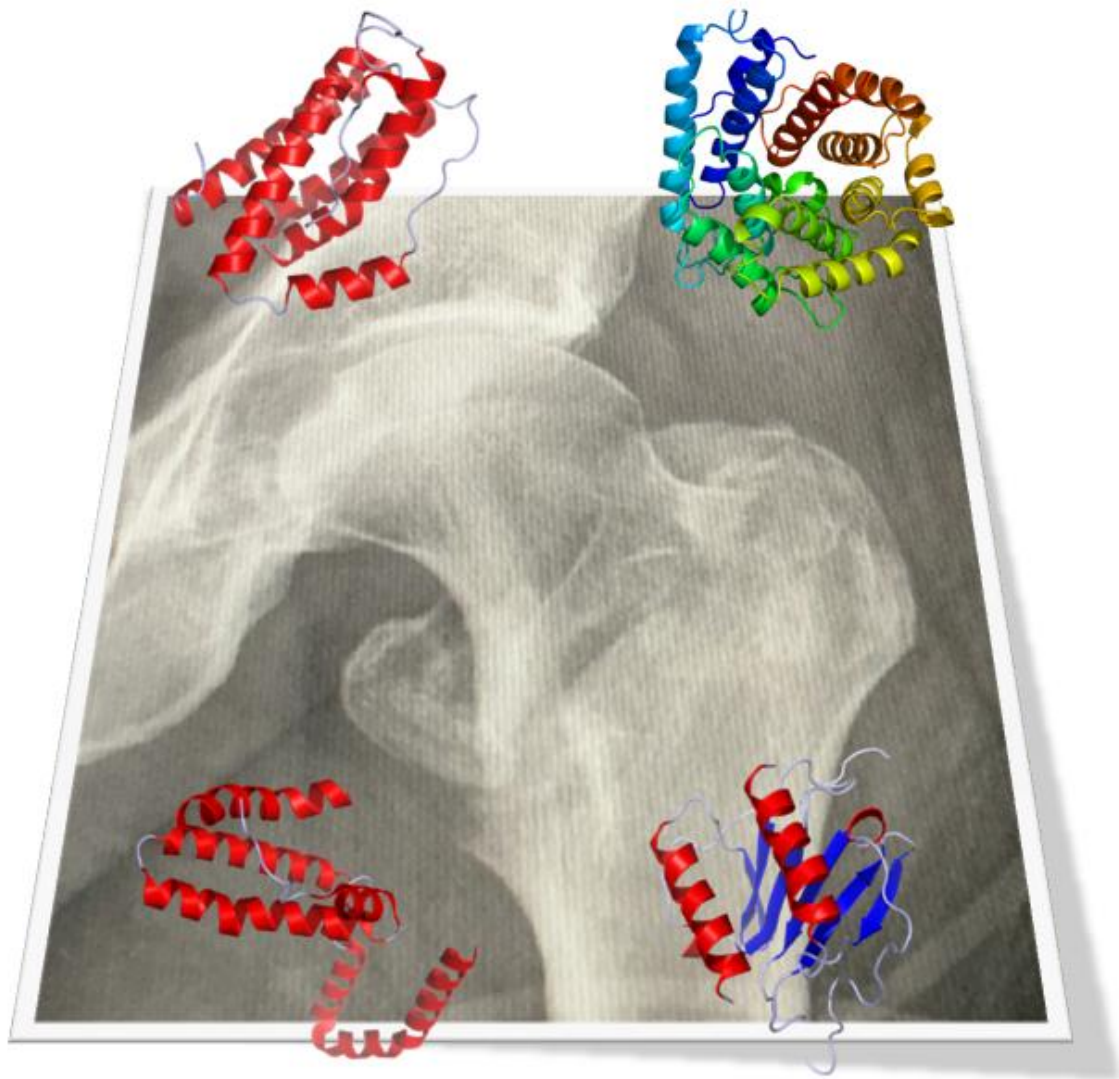
Para los parámetros de inflamación al ingreso significativos (IL6, IL 8, TNF- α y PCR) se realizaron **curvas ROC** (*Receiver Operating Characteristic*) con el fin de obtener una medida global de la exactitud de la prueba para la predicción de mortalidad al año para el conjunto de todos los posibles puntos de corte. El área bajo la curva ROC (se simboliza como **AUC** “Area Under Curve”) es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global; un área igual a 1 indica que una prueba diagnóstica es perfecta, mientras que una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0,5. Para cada variable dependiente se calcularon las AUC junto con sus intervalos de confianza al 95% y su significación estadística. Se seleccionó para cada una de ellas el **punto de corte que maximiza la relación sensibilidad y especificidad**.

Debido al bajo número de eventos de la variable dependiente (mortalidad al año) y al número de variables candidatas a entrar en el modelo, inicialmente se ajustó un modelo de regresión logística binaria con el objetivo de identificar cuál/es de los 4 parámetros inflamatorios identificados se relacionaban de manera independiente con la mortalidad. Se ajustó el modelo mediante el **algoritmo de selección por pasos hacia atrás** (*backward-selection*; $p < 0,10$ para permanecer en el modelo).

Posteriormente se ajustó el modelo predictivo final introduciendo en el mismo los marcadores de inflamación significativos identificados en el modelo anterior junto a los factores clínicos que en el **análisis univariado** presentaron un nivel de significación ($p < 0,10$). La **selección del conjunto final** de variables para el score se realizó mediante el **algoritmo de selección por pasos hacia atrás** (*backward-selection*; $p < 0,10$ para permanecer en el modelo).

La capacidad de discriminación del modelo predictivo se analizó calculando el área bajo la curva ROC junto a su intervalo de confianza al 95%.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la **hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05**. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS 23.0.



4. RESULTADOS

RESULTADOS

4.1 DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

4.1.1 TAMAÑO MUESTRAL. EXCLUSIONES.

Durante el periodo de estudio se incluyeron inicialmente 150 pacientes según se había establecido en el cálculo del tamaño muestral. Se excluyó a 15 sujetos, por lo que el tamaño muestral válido para el estudio quedó fijado en 135 pacientes.

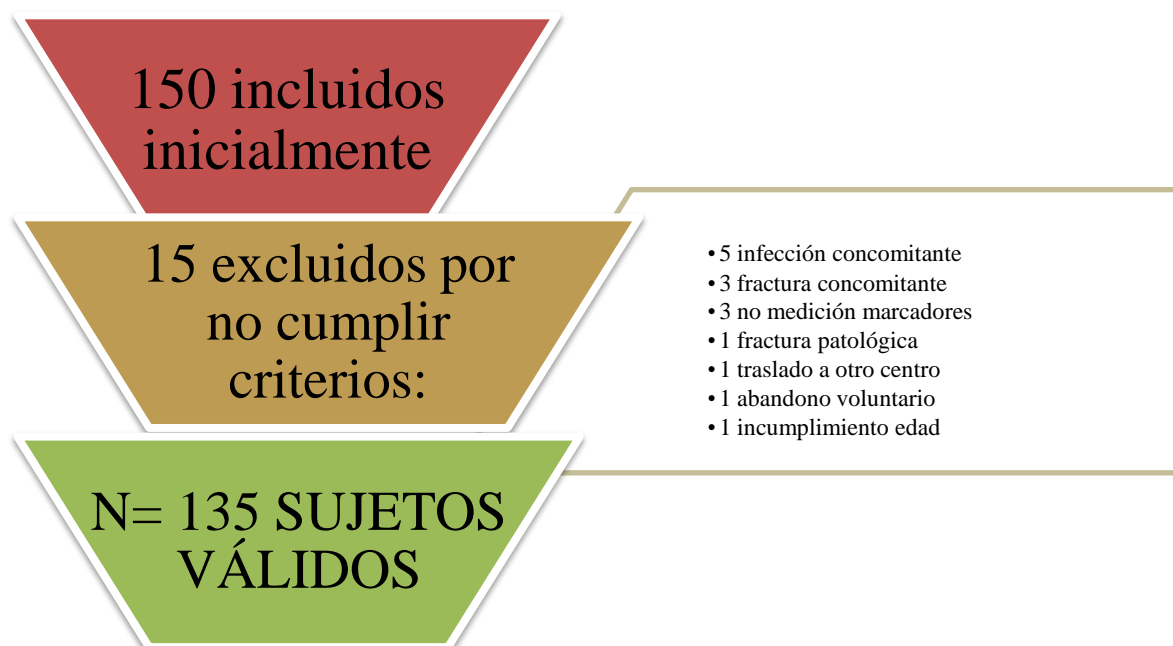
Estos 15 pacientes excluidos fueron inicialmente introducidos en el estudio en el momento de su diagnóstico en urgencias, pero al reconfirmar los criterios de inclusión y de exclusión se encontraron las siguientes causas por las que los pacientes no podían continuar con el estudio:

- 5 pacientes tenían una infección concomitante en el momento del ingreso que no fue valorada en urgencias.
- 3 pacientes tenían una fractura concomitante que pasó desapercibida en urgencia: una fractura costal, una fractura de extremidad distal del radio y una fractura de falange de la mano. Al realizarse el diagnóstico durante el ingreso el paciente quedó excluido del estudio.
- 1 paciente con una fractura en principio adecuada para el estudio fue excluido pues al analizar las radiografías se interpretaron como altamente sugestivas de ser patológica, al apreciarse una lesión lítica a nivel de la región intertrocanterica.
- 1 paciente decidió trasladarse a otro centro para el tratamiento quirúrgico y por tanto se excluyó del estudio.
- 1 paciente decidió abandonar de forma voluntaria el estudio en su 4º día postoperatorio y por tanto quedó excluido.

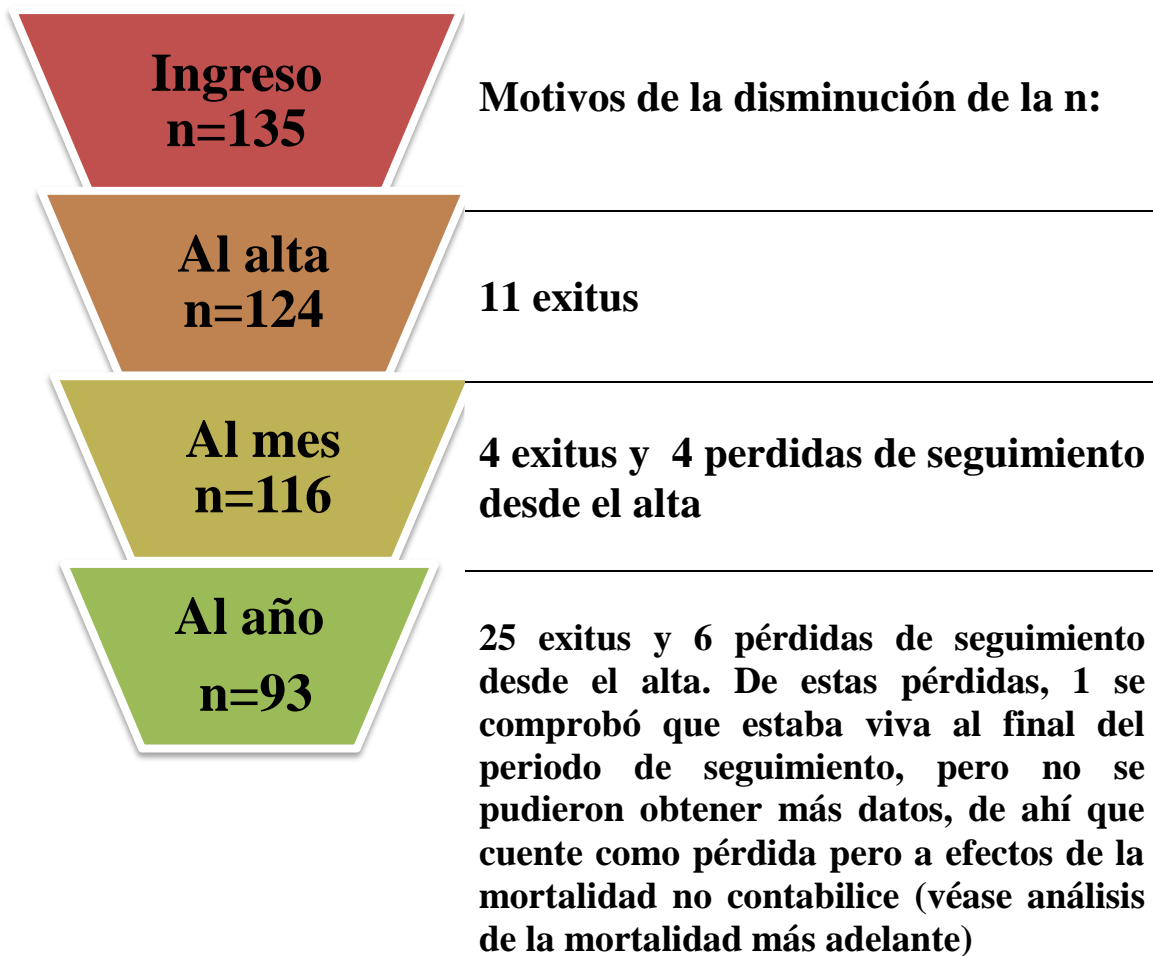
RESULTADOS

- 1 paciente fue erróneamente incluido con una edad de 59 años y al verificarse los datos tuvo que ser excluido.
- En 3 pacientes hubo problemas en el procesamiento de las analíticas y no pudo realizarse la medición de los marcadores inflamatorios del momento 1, correspondiente al ingreso por urgencias, por lo que se decidió excluirlos de la muestra a estudio.

Por tanto, el estudio descriptivo y analítico que sigue se realizó sobre una “n” de 135 sujetos, lo que supone una tasa de fallo en la inclusión de pacientes en el estudio del 10%.



El siguiente gráfico muestra la evolución del tamaño muestral a lo largo del estudio:



En resumen de 135 sujetos a estudio se produjo una pérdida de seguimiento de 9 pacientes, lo que supone un **6,7% de pérdidas**.

RESULTADOS

4.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO

Sexo (Fig. 4): la mayoría de los pacientes fueron mujeres, 102 frente a 33 varones, lo que corresponde a un 75,6% de mujeres frente a 24,4% de hombres.

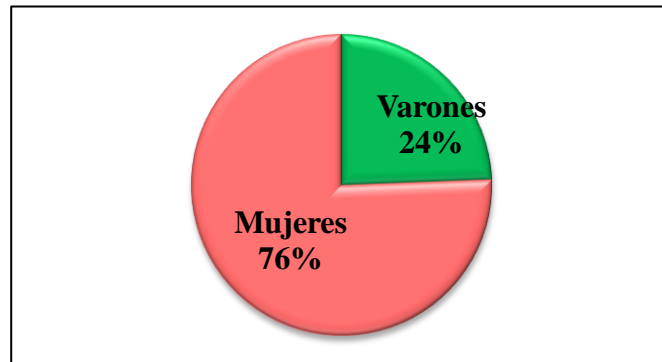


Figura 4. Distribución por sexos

Edad (Fig. 5): el grupo de estudio tuvo una edad media de $84,42 \pm 7,72$ años, con un rango de 60 a 100 años.

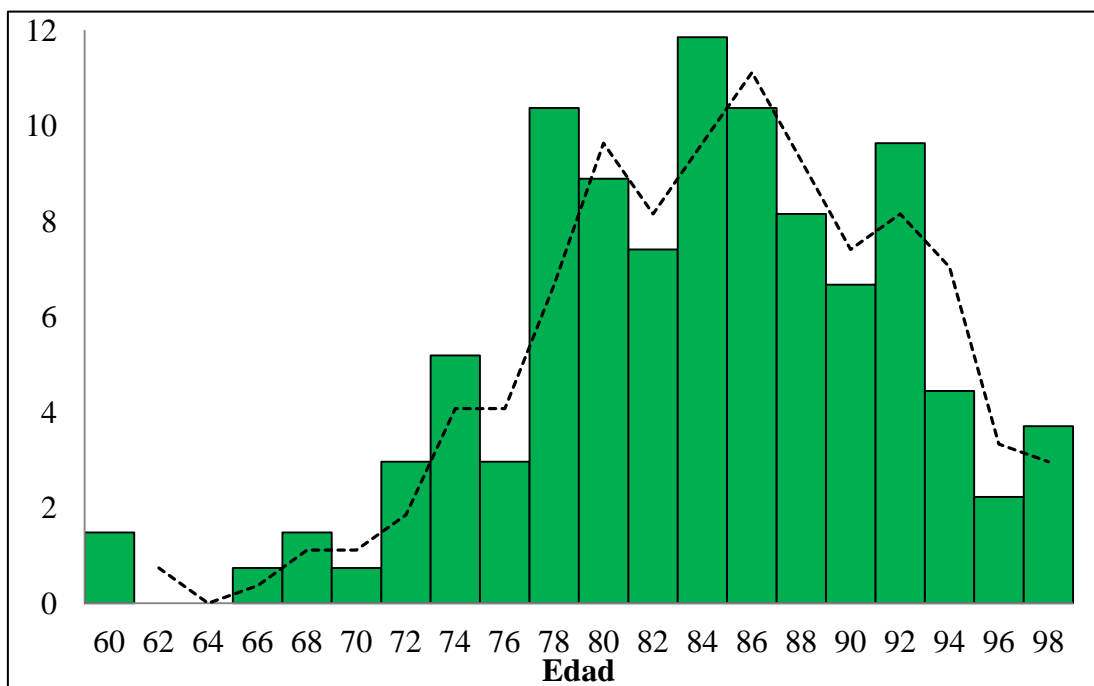


Figura 5. Gráfico de la edad de los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio.

Peso: el peso medio fue de $63,88 \pm 13,44$ kg.

Talla: la altura media fue de $163,3 \pm 7,76$ cm.

IMC (Fig. 6.): el IMC medio calculado a partir de los datos de peso y talla aportados fue de $23,97 \pm 4,84$ kg/m². El 14,1% se encontraban en el

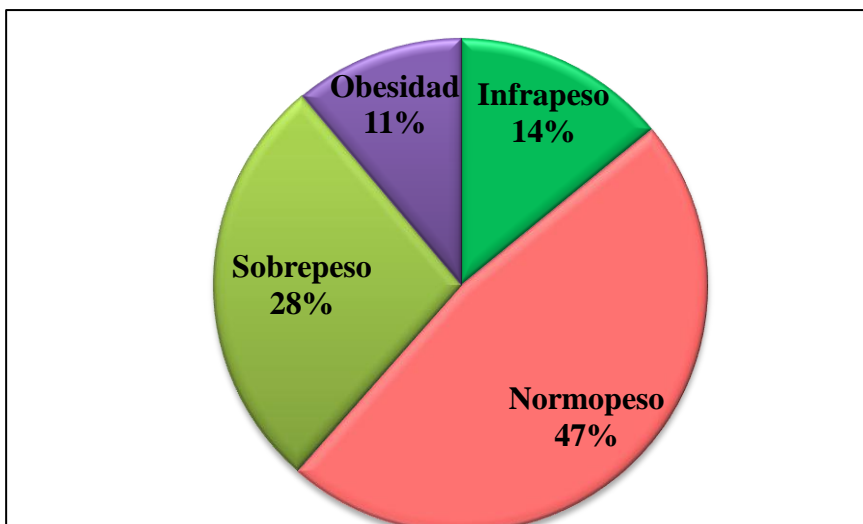


Figura 6. Distribución del IMC de los pacientes.

rango de infrapeso (<18,5), el 47,4% en normopeso (18,5 – 24,99), el 27,41% tenía sobrepeso (25 – 29,99) y el 11,1% en el rango de obesidad (>30).

Alergias medicamentosas previas: 25 pacientes refirieron algún tipo de alergia, lo que supone un 18,52% de la muestra.

Lugar de la caída (Fig. 7):

72,6% en su domicilio, 27,4% en la vía pública.

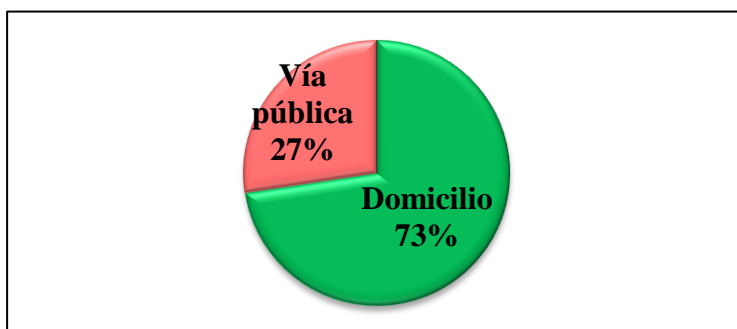


Figura 7. Lugar donde se había producido la caída.

Tipo de fractura según la clasificación AO (Fig. 8): A1: 29,6%; A2: 58,5%; A3: 11,9%.

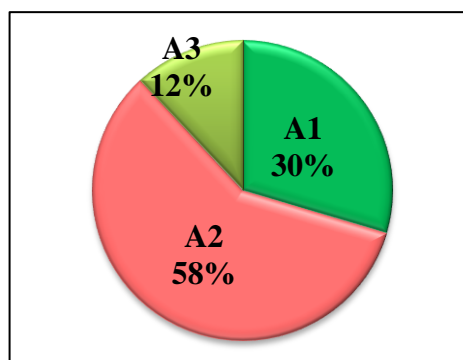


Figura 8. Tipo de fractura según la clasificación AO.

RESULTADOS

Lado de la fractura (Fig. 9): izquierda 40,7%, derecha 59,3%.

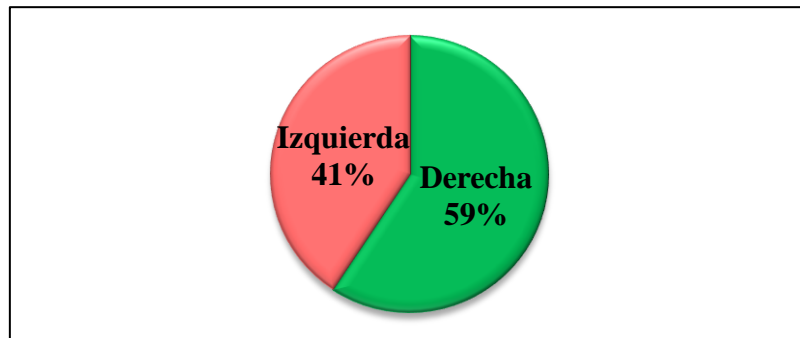


Figura 9. Lado afectado por la fractura

Riesgo anestésico (Fig. 10): se distribuyó de la siguiente manera, ASA I: 0,8%; ASA II 45,7%; ASA III 52%; ASA IV 1,5%.

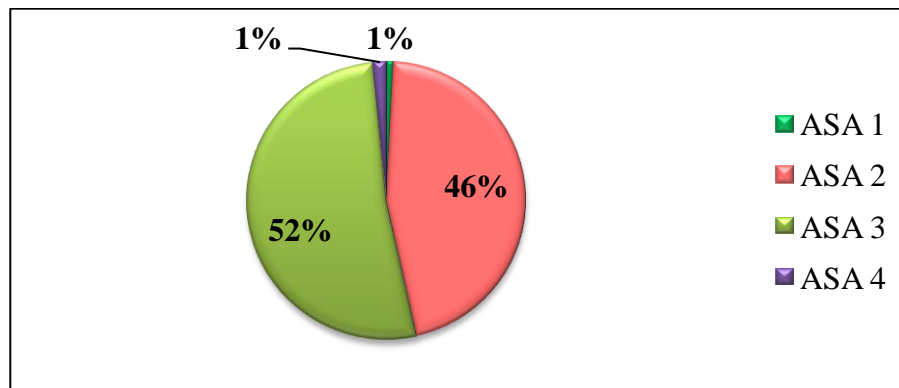


Figura 10. Distribución del riesgo anestésico según la clasificación ASA.

Tipo de anestesia (Fig. 11): la gran mayoría de las intervenciones se desarrolló con anestesia raquímedular, 96,8%, y solo 4 pacientes (3,2%) fueron intervenidos con anestesia general.

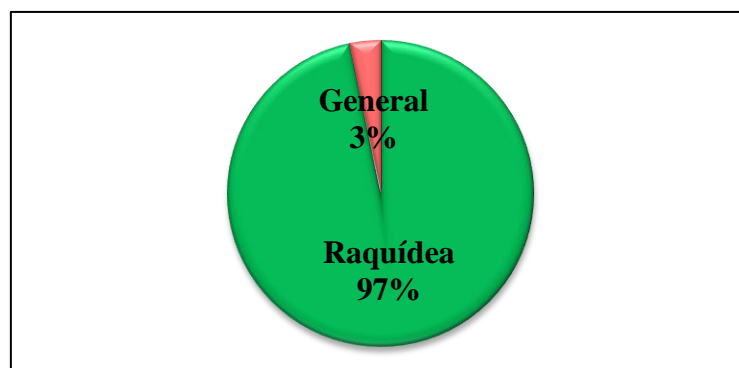


Figura 11. Tipo de anestesia empleada en la cirugía

Tipo de reducción (Fig. 12): solo se realizó la reducción abierta de la fractura en 5 casos (3,9%), realizándose en el 96,1% de casos la reducción cerrada.

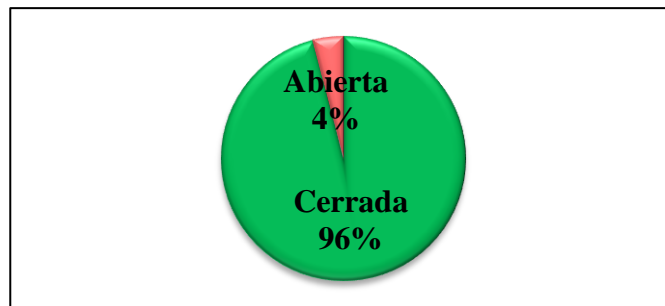


Figura 12. Tipo de reducción empleada.

Tipo de osteosíntesis (Fig. 13): se empleó el clavo Gamma3® (Stryker, Kalamazoo, MI, EEUU) en el 97,6% de los casos, de estos el 68,6% fueron clavos cortos, de 180 mm, y el 31,4% largos.

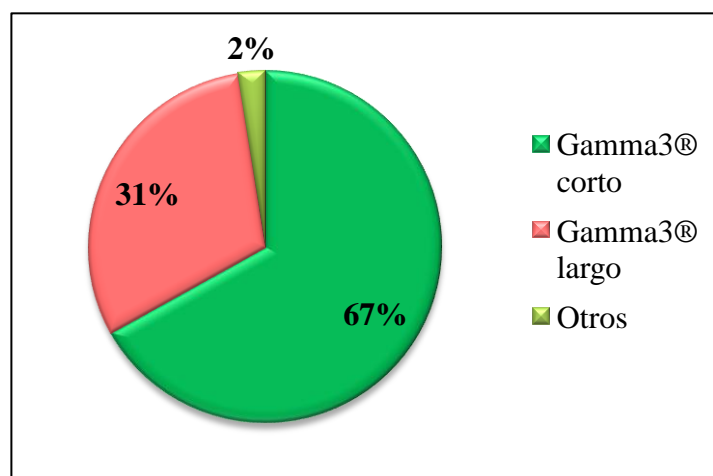


Figura 13. Tipo de osteosíntesis empleada.

Hubo 3 casos en los que se empleó otro sistema de osteosíntesis, en 1 paciente un clavo T2Recon (Stryker, Kalamazoo, MI, EEUU) y en 2 casos un DHS (Synthes – Johnson&Johnson, Oberdorf, Suiza).

Longitud de los tornillos cefálicos utilizados (Fig. 14): la longitud más frecuente fue de 95mm, en un 30.7% de los casos, con un rango de 85mm a 120mm.

RESULTADOS

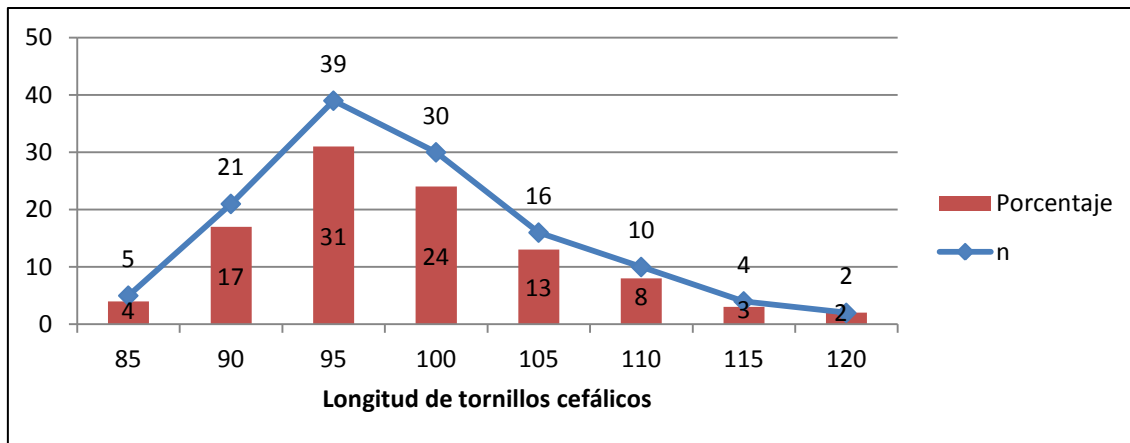


Figura 14. Longitud de los tornillos cefálicos empleados.

Bloqueo distal (Fig. 15): se realizó bloqueo distal en el 51,2% de los pacientes intervenidos con enclavado endomedular. De estos se colocó el tornillo en posición dinámica en el 70,3% de los casos y en posición estática en el 29,7% restante.

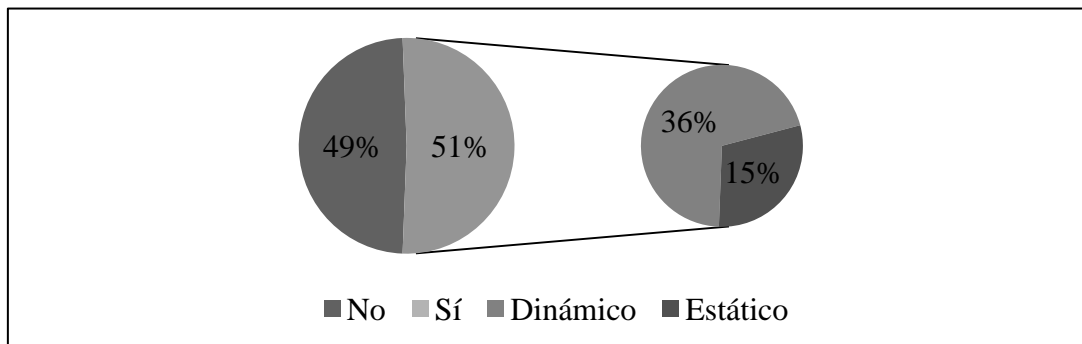


Figura 15. Distribución del uso y tipo de bloqueos distales en los casos de enclavado.

Redón: fue colocado a 6 pacientes, lo que supone el 4,7% de la muestra.

4.1.3 DESCRIPTIVO DE LA DEMORA HASTA LA CIRUGÍA

El tiempo medio hasta la cirugía fue de $4,8 \pm 2,4$ días (**Fig. 16**). El 22% de los pacientes fue intervenido en las primeras 48 horas.

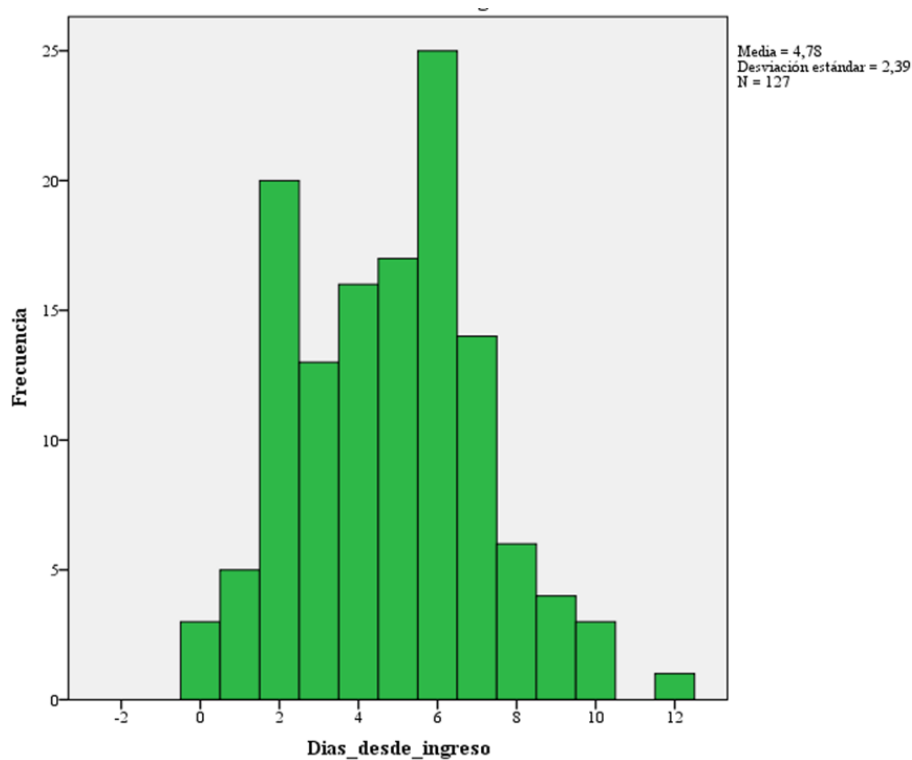


Figura 16. Distribución del tiempo medio hasta la cirugía.

Se identificó a aquellos pacientes que tenían alguna circunstancia, bien por motivos médicos o por medicación habitual, que contraindicara la cirugía en las primeras 48 horas. De la muestra estudiada, el 33,1% de los pacientes (n=42) tenía algún motivo por el que no se podía operar en las primeras 48 horas. De estos el 28,6% estaban anticoagulados, el 35,7% tomaban medicación antiagregante que debía suspenderse por indicación del Servicio de Anestesiología, y el 61,9 % (n=26) presentaba algún tipo de problema médico que contraindicaba la cirugía precoz. Respecto del total de la muestra, estos pacientes representan el 9,5%, 11,8% y 19,3% respectivamente (**Fig. 17**):

RESULTADOS

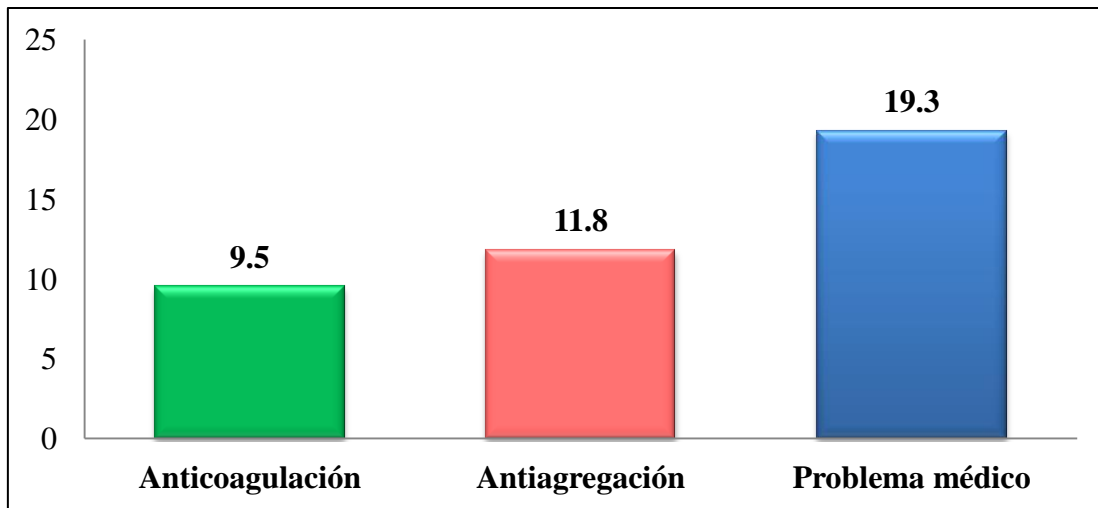


Figura 17. Porcentaje de pacientes sobre el total de la muestra con algún motivo que limitaba la intervención en las primeras 48h de ingreso.

Los problemas médicos que obligaron a diferir la intervención fueron:

- 1 anemia grave ($Hb < 7 \text{ gr/dL}$)
- 1 broncoaspiración
- 1 hemorragia digestiva
- 6 pacientes tuvieron algún tipo de problema renal, reanudaciones de insuficiencia renal crónica o aparición de insuficiencia renal aguda.
- 4 infecciones del tracto urinario
- 3 infecciones respiratorias
- 1 reanudación de ICC
- 1 trombopenia

No encontramos diferencias en cuanto a mortalidad al año entre los pacientes intervenidos antes de las 48 horas y los operados pasadas esas horas ($p=0,827$).

4.1.4 DESCRIPTIVO DE LAS NECESIDADES TRANSFUSIONALES

DURANTE EL INGRESO:

Globalmente, desde el ingreso por urgencias hasta el alta hospitalaria, el 70,87% de los pacientes requirió de la trasfusión de al menos un concentrado de hematíes (**Fig. 18**).

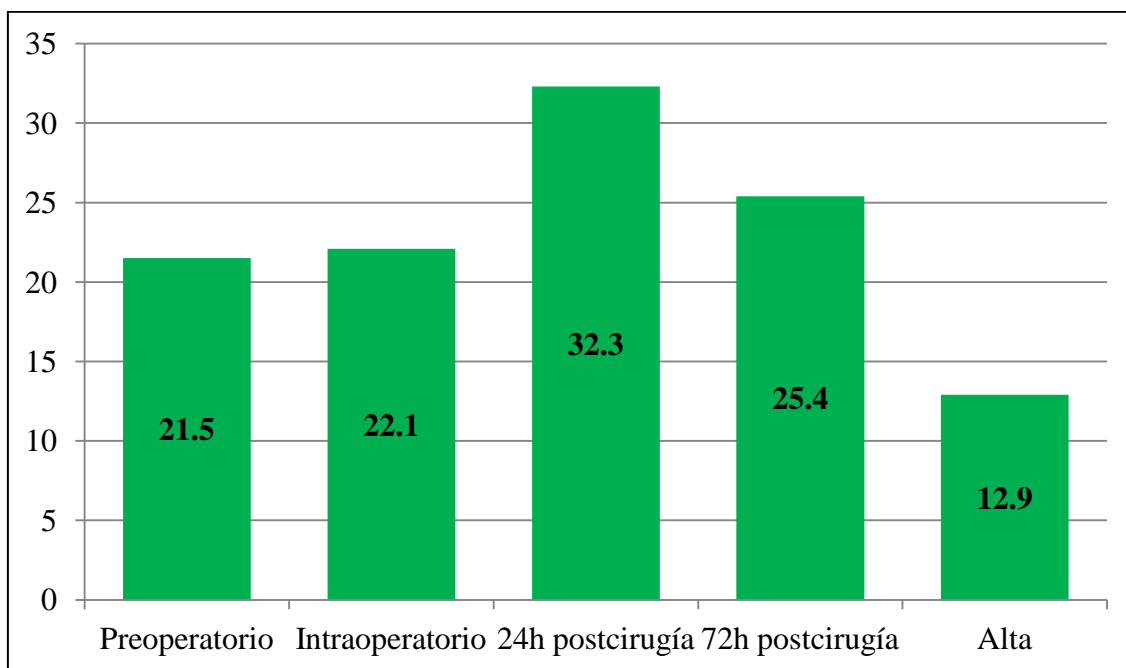


Figura 18. Porcentaje de pacientes transfundidos en cada momento durante el ingreso hospitalario.

- Preoperatorio: el 21,5% de la muestra recibió alguna transfusión sanguínea, siendo la mediana del número de concentrados 2 unidades, el 72,4% recibió esta cantidad, al 24,1% se le transfundió 1 concentrado y solo 1 paciente requirió 3 concentrados (3,5%).
- Intraoperatorio: el 22,1% de los pacientes intervenidos requirieron transfusión de al menos 1 concentrado de hematíes durante la cirugía. De estos al 82% se le transfundió 1 concentrado (23 pacientes) y el restante 18% (5 pacientes) precisaron 2 unidades de hematíes.
- 24 horas postcirugía: en las primeras 24h tras la cirugía fue necesario transfundir

RESULTADOS

algún concentrado de hematíes al 32,3% de los pacientes (n=41). De estos el 46,3% recibió 1 concentrado, al 51,2% se le transfundieron 2 y el 2,5% requirió 3 concentrados.

- 72h postcirugía: entre las primeras 24 horas y el tercer día postoperatorio el 25,4% de los pacientes requirieron alguna transfusión de concentrados de hematíes, siendo requerida en el 60% de los casos el 2º día y el 40% de los casos el 3er día. En el 72% de las ocasiones se transfundieron 2 concentrados y el 28% requirió solo un concentrado.
- Entre 72h y alta: 16 pacientes (12,9%) necesitaron ser transfundido desde el 3er día hasta el alta hospitalaria, necesitándose sobre todo el 4º y 5º día tras la cirugía (37,5% y 35% de los casos respectivamente). Desde el tercer día lo más habitual fue que los pacientes requiriesen solo 1 concentrado (62,5% de los que requirió transfusión) frente a 2 (37,5%). Ninguno requirió 3 o más concentrados.

4.1.5 DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LA HERIDA QUIRÚRGICA DURANTE EL INGRESO Y SEGUIMIENTO POSTERIOR (FIG. 19).

- **24h tras cirugía:** el 90,5% de los pacientes tenía la herida en buen estado, en 2 pacientes se apreció un manchado seroso (1,6%) y en 10 se observó un manchado hemático por la misma (7,9%).
- **24h – 72h postcirugía:** el 89,7% de los pacientes tenía la herida quirúrgica sin signos de complicación, 7 pacientes (5,6%) tenían un manchado seroso y otros 7 tenían manchado de características hemáticas.
- **72h – alta hospitalaria:** en 6 casos (4,8%) se produjo algún manchado por la herida antes del alta, en 3 se trató de un manchado seroso y en otros 3 de un manchado hemático. En todos los casos se resolvió antes del alta hospitalaria.
- **1 mes del alta hospitalaria:** casi todos los pacientes presentaban la herida cicatrizada al mes (94,8%), presentando sólo seis casos algún tipo de manchado, cuatro pacientes tenían manchado seroso por la herida (3,4 %) y dos presentaban manchado hemático (1,7%).
- **1 año de seguimiento:** el 100% de los pacientes tenía la herida cicatrizada al año de la cirugía.

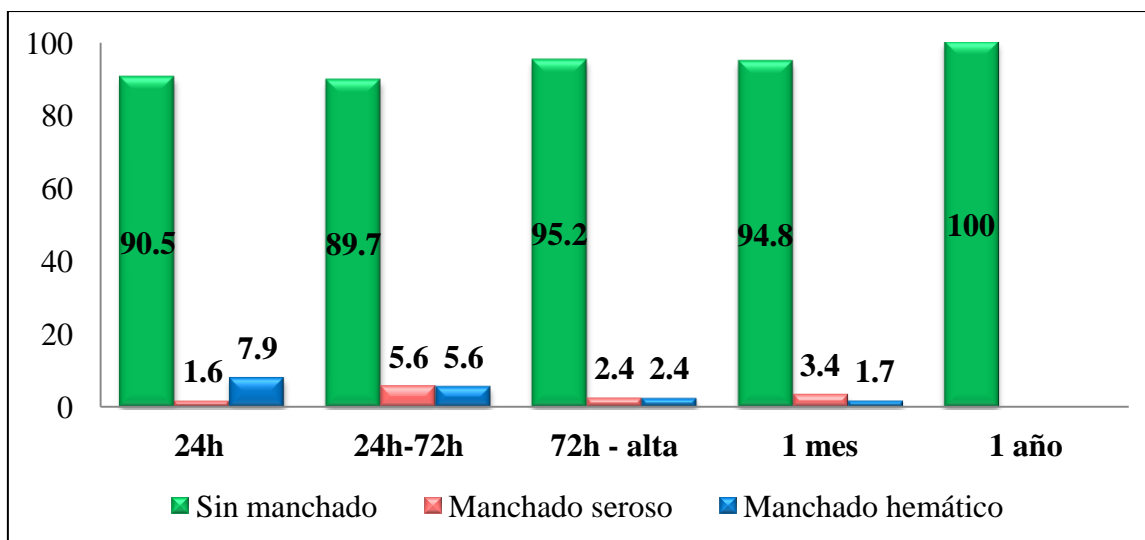


Figura 19. Evolución de la herida quirúrgica durante el seguimiento.

RESULTADOS

4.1.6 DESCRIPTIVO DEL TIEMPO DE INGRESO Y DEL DESTINO DEL PACIENTE TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

- **Tiempo de ingreso (Fig. 20):** la media de días de ingreso fue de $13,4 \pm 5,8$ días.

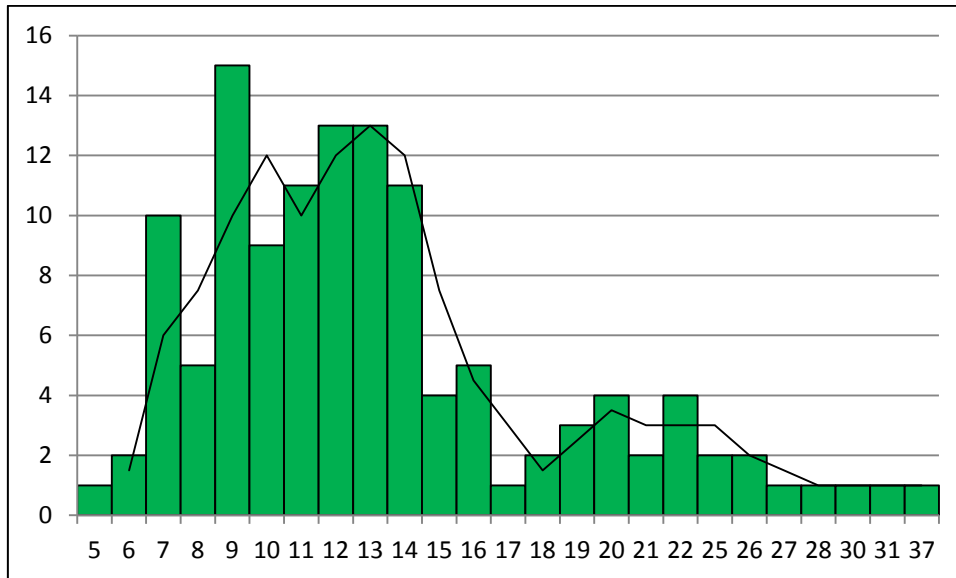


Figura 20. Distribución de los días de ingreso en Traumatología.

El tiempo desde la cirugía hasta el alta fue de media de $8,6 \pm 5,2$ días.

Destino del paciente desde la planta de hospitalización una vez dado el alta del S. de Traumatología (**Fig. 21**):

- **Al alta:** El 33,9 % de los sujetos se fue a su domicilio habitual, el 7,3% a una residencia privada, el 12% a un centro de apoyo y el 46,8% a la unidad de convalecencia del S. de Geriatría.
- **1 mes de seguimiento:** el 59,5% de los pacientes dados de alta residían al mes en su domicilio, el 21,6% en una residencia privada, mientras que el 18,9% seguía en un centro de apoyo.
- **Al año de seguimiento:** el 83,9% de los pacientes residía en su domicilio al año de alta hospitalaria, encontrándose el 16,1% en una residencia privada.

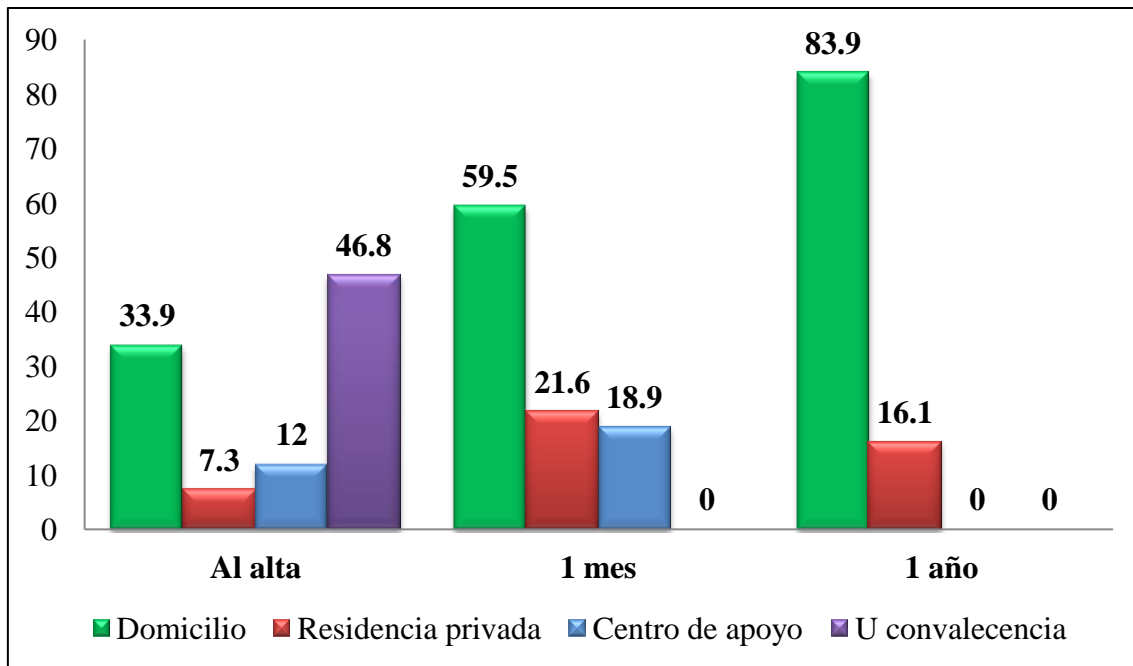


Figura 21. Ubicación del paciente una vez dado el alta del S. de Traumatología.

RESULTADOS

4.1.7 DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LA SEDESTACIÓN Y LA MARCHA DURANTE EL INGRESO Y EL SEGUIMIENTO

La evolución de la capacidad de sentarse y reiniciar la deambulación durante el postoperatorio inmediato fue la siguiente (**Fig. 22**):

- **24h postcirugía:** en las primeras 24 horas el 66,9% de los pacientes consiguió la sedestación, mientras que solo 1 (0,8%) fue capaz de deambular el primer día tras la cirugía, con ayuda de andador.
- **24h - 72h postcirugía:** El 96,8% de los pacientes fue capaz de conseguir la sedestación en este periodo. En cuanto a la deambulación, 82 pacientes (65,1%) consiguieron dar algún paso en este periodo, mayoritariamente ayudados de andador (98%) aunque 2 pacientes lo consiguieron con ayuda de 2 muletas. El inicio de la marcha se dio sobre todo el 3er día postoperatorio (68,3% de los casos), aunque el 2º día el 25,6% de los pacientes ya fue capaz de deambular.
- **72h – alta hospitalaria:** en el momento del alta el 99% de los pacientes era capaz de estar sentado, y solo 1 no era capaz de aguantar la sedestación. El 93,6% de los pacientes era capaz de deambular, de ellos el 90% requería el uso de andador y un 10% lo conseguía con 2 muletas.

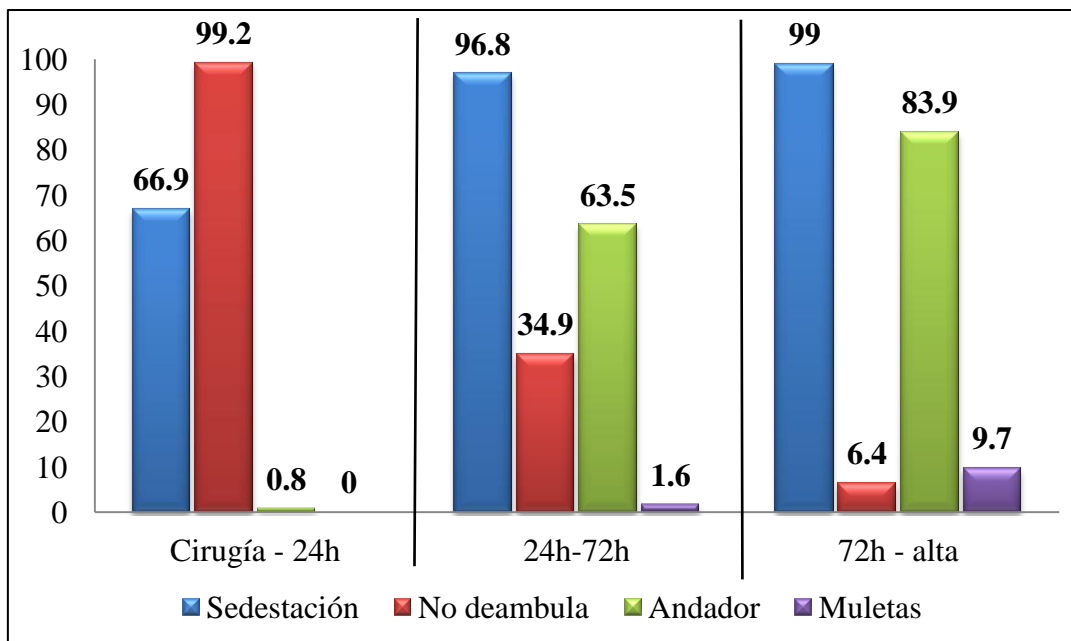


Figura 22. Evolución de la sedestación y marcha durante el ingreso.

Día postquirúrgico de inicio de la deambulación (Fig. 23): los pacientes comenzaron a deambular de mediana al 3er día, con un rango del 1º al 12º día.

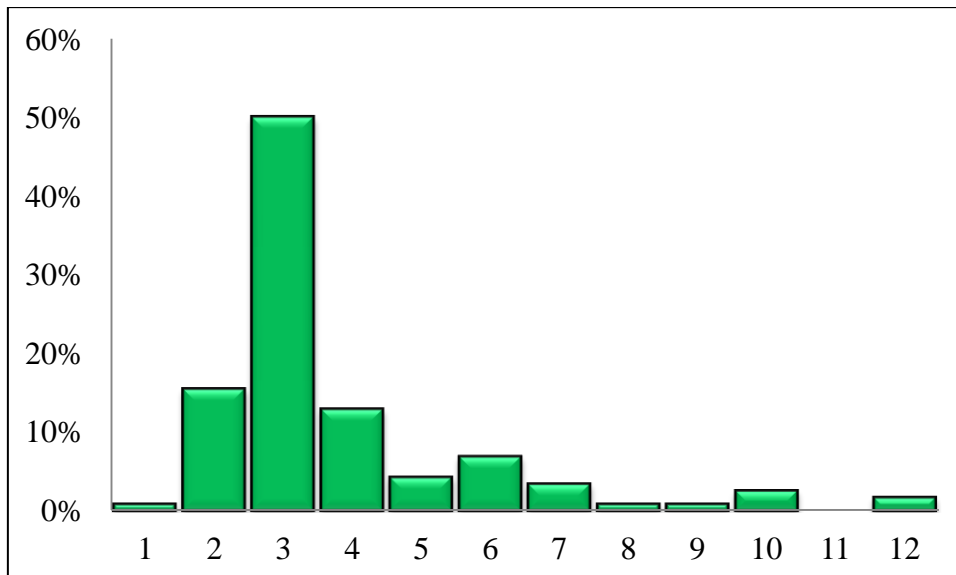


Figura 23. Distribución del día postquirúrgico de inicio de la deambulación.

RESULTADOS

Deambulación desde el alta hospitalaria en comparación con la situación antes de la fractura (**Fig. 24**):

- **Previo a la caída las ayudas que requerían eran:** el 37% eran autónomos; el 46,7% necesitaba un bastón; el 15,6% necesitaba dos bastones o andador y 1 paciente era no deambulante (0,7%).
- **Al alta:** el 93,6% de los pacientes era capaz de deambular, de ellos el 90% requería el uso de andador y un 10% lo conseguía con 2 muletas.
- **Al mes de seguimiento:** solo el 1,7% era capaz de caminar de forma autónoma a mes del alta; el 16,4% era capaz de hacerlo con un solo bastón; la gran mayoría, el 66,4% de los pacientes, requería de 2 bastones o del uso de andador. En el extremo contrario 18 pacientes, un 15,5%, no era capaz de deambular en ese momento.
- **Al año de seguimiento:** el 18,3% deambulaba de forma autónoma, el 43% necesitaba un bastón, el 30,1% necesitaba de dos bastones o andador, y ocho pacientes (8,6%) eran incapaces de caminar pasado un año de la cirugía.

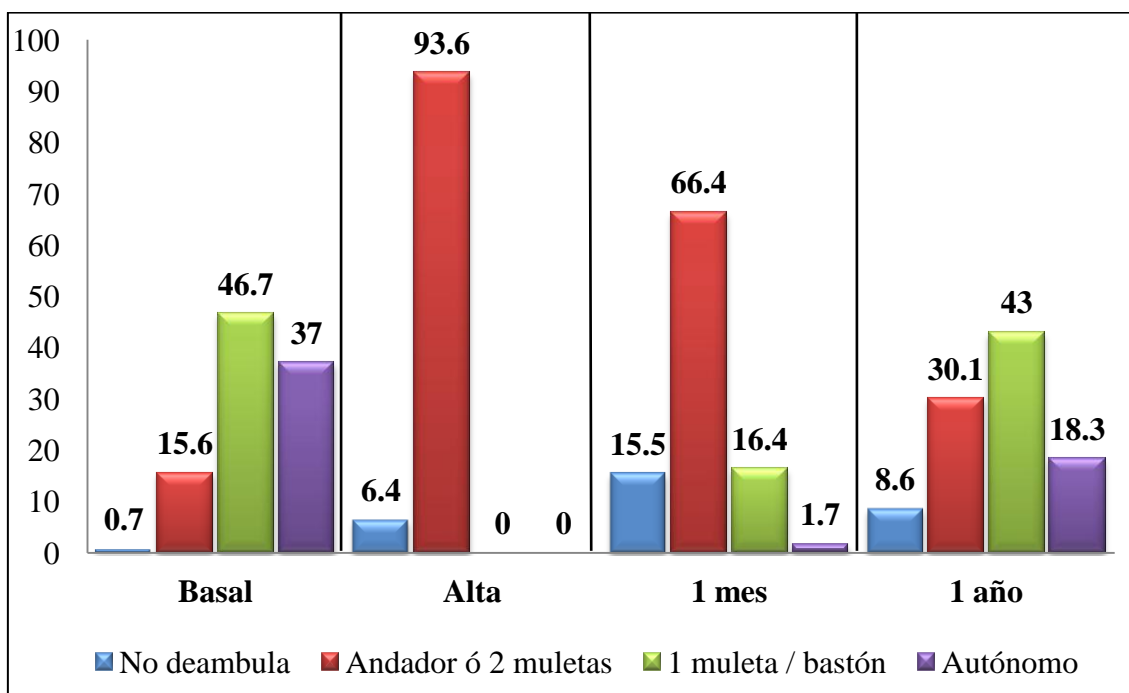


Figura 24. Distribución de la capacidad de marcha desde la situación basal.

4.1.8 DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DE LOS PACIENTES DESDE ANTES DE LA FRACTURA HASTA UN AÑO DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA

La actividad física de los pacientes del estudio varió de la siguiente manera (**Fig. 25**):

- **Previa a la caída:** el 1,5% (n=2) de los pacientes realizaban deporte; el 6,7% (n=9) realizaba algún tipo de actividad física; el 54,8% (n=74) eran independientes y salían de su domicilio; el 17,8% (n=24) eran independientes para las actividades basales de la vida diaria pero no salían de su domicilio; y el 19,3% (n=26) eran dependientes para las actividades de la vida diaria.
- **1 mes tras el alta hospitalaria:** la mayoría de los pacientes, 42,2% eran todavía dependientes para las actividades de la vida diaria, el 40,5% eran independientes pero sólo en su domicilio, el 16,4% eran capaces de salir de su vivienda habitual y sólo un paciente refirió realizar actividad física al mes del alta (0,9%).
- **Un año después de la factura:** el 24,7% de los pacientes eran dependientes para las actividades básicas la vida diaria, el 18,3% era independiente pero no salía de su domicilio, el 51,6% además de ser independiente hacía vida fuera de su casa, y cinco pacientes (5,4%) decía realizar algún tipo de actividad física.

Se observa como globalmente se produce un empeoramiento de la situación de dependencia en todos los estratos, disminuyendo el porcentaje de pacientes que hacían actividad física un 2,8%, y los independientes fuera del domicilio en un 3,2%, mientras que aumentaron los pacientes que no salían de su domicilio en un 0,5% y la población completamente dependiente ascendió un 5,4% durante el primer año.

RESULTADOS

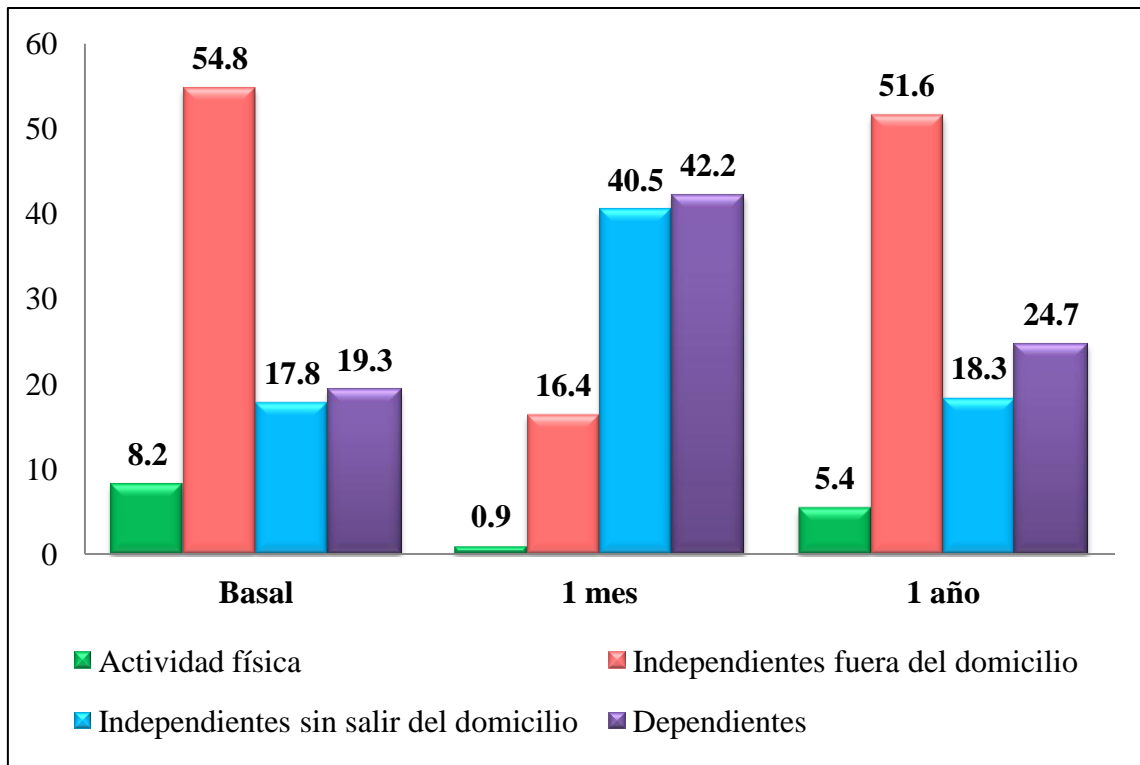


Figura 25. Evolución de la actividad física de los pacientes desde antes de la fractura hasta un año después del alta hospitalaria

4.1.9 DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DEL DOLOR RELACIONADO CON LA CIRUGÍA TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

La evolución del dolor medida como la frecuencia en la toma de analgésicos durante el seguimiento fue la siguiente (**Fig. 26**):

- **Al mes del alta:** el 51,7% de los sujetos seguía necesitando analgésicos diarios para controlar el dolor, el 27,6% requería medicación dos - tres veces a la semana, y el 20,7% no necesitaba ningún calmante pasado un mes del alta.
- **Al año del alta:** la gran mayoría de los pacientes (65,6%) refería no tener ningún dolor en relación con su fractura, pero el 23,7% necesitaba algún tipo de analgesia a la semana y diez pacientes (10,8%) necesitaban, un año después del alta hospitalaria, tomar algún tipo de calmante de forma diaria a consecuencia de la fractura.

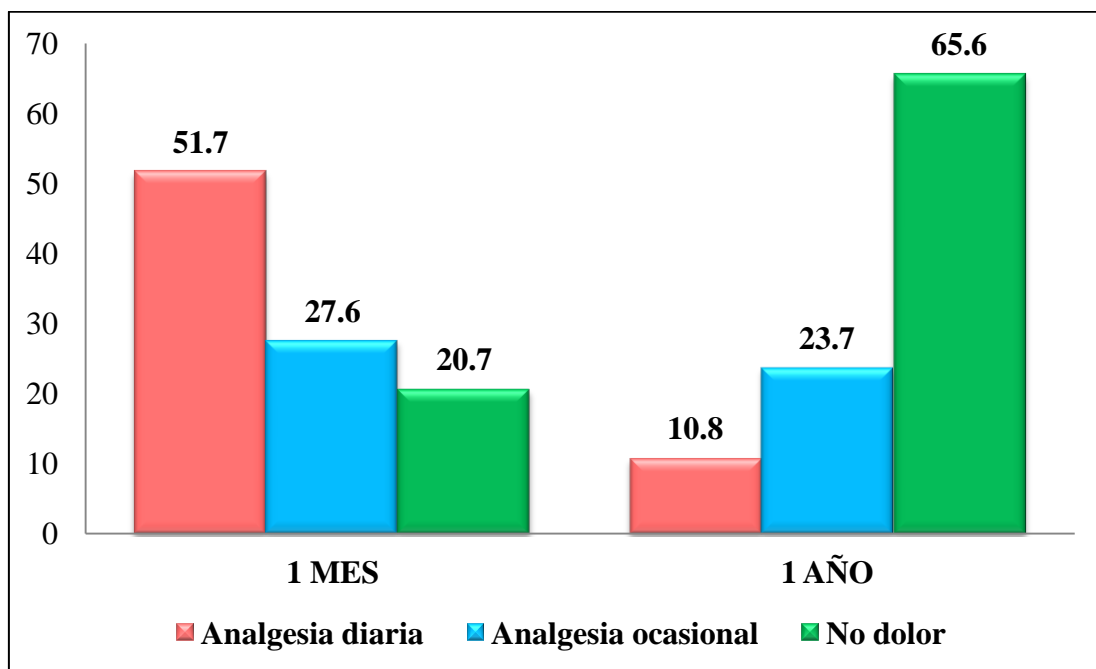


Figura 26. Necesidad de toma de analgésicos durante el seguimiento.

RESULTADOS

4.1.10 DESCRIPTIVO DE LOS RESULTADOS RADIOGRÁFICOS:

Resultados radiográficos al mes del alta:

- **Consolidación:** el 32,8% de las fracturas no presentaban ningún signo de consolidación, el 65,5% mostraban inicios de consolidación en alguna de las cuatro corticales, sólo en dos casos (1,7%) se definió la fractura como consolidada al mes del alta.
- Localización del **tornillo cefálico** en relación al cuello femoral en la proyección anteroposterior:
 - Superior: 6%
 - Medio: 38,8%
 - Inferior: 55,2%
- Localización del **tornillo cefálico** en relación al cuello femoral en proyección axial:
 - Anterior 4,3%
 - Medio 50%
 - Posterior 45,7%

Resultados al año:

- Consolidación: el **98,9% las fracturas estaban consolidadas** al año de la cirugía.
Un paciente presentaba una **pseudoartrosis** de la fractura, que era bien tolerada en una persona con muy baja demanda funcional, por lo que no se realizó ningún tipo de actuación sobre la misma.
- Localización del **tornillo cefálico** en relación al cuello femoral en proyección anteroposterior:
 - Superior: 3,3%
 - Medio: 39,6%

- Inferior: 57,1%
- Localización del **tornillo cefálico** en relación al cuello femoral en proyección axial:
 - Anterior: 3,3%
 - Medio: 47,3%
 - Posterior: 49,5%

RESULTADOS

4.1.11 DESCRIPTIVO DE LAS COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO

Durante el **ingreso** hospitalario un total de 69 pacientes sufrieron **alguna complicación**, lo que supone el **55,6%** de los pacientes de la serie, según la distribución que se puede ver en la **Figura 27**. Se muestran a continuación las complicaciones registradas en cada momento, teniendo en cuenta que algunos pacientes tuvieron varias complicaciones a lo largo del ingreso.

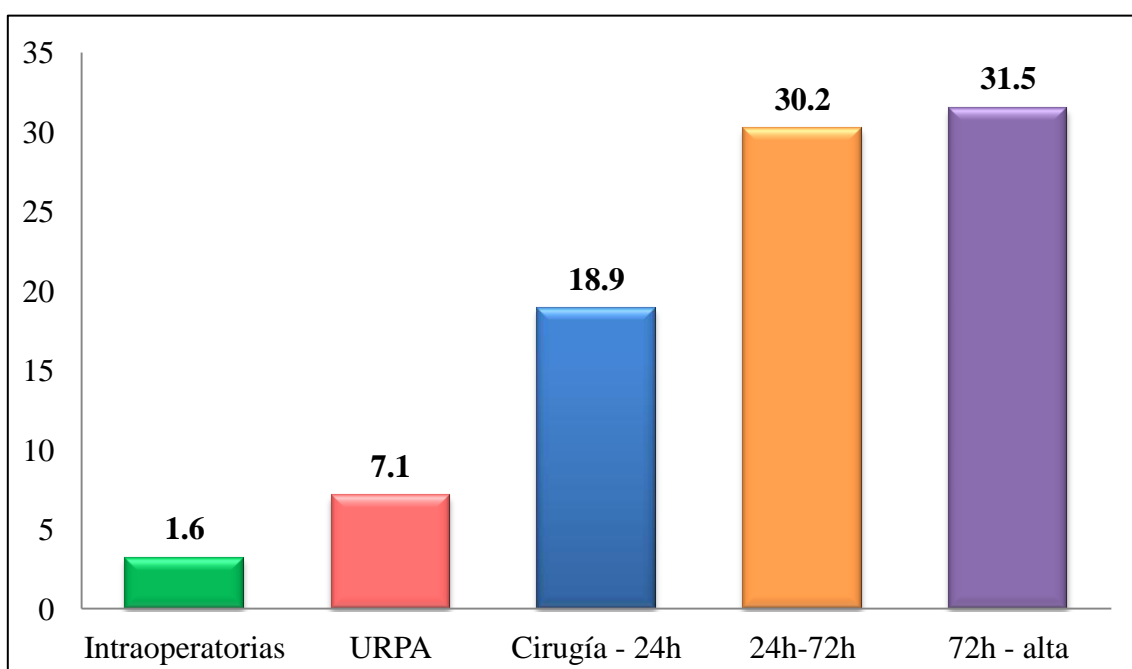


Figura 27. Porcentaje de pacientes con complicaciones registradas en los distintos momentos del ingreso hospitalario.

- **Complicaciones intraoperatorias:** se detectaron durante la cirugía o en el primer control radiográfico realizado a los pacientes algún tipo de complicación en 2 pacientes, lo que supone el 1,6% de la muestra. Estas complicaciones fueron:
 - 1 paciente tuvo una complicación relacionada con el procedimiento anestésico (0,8%), comenzando con un prurito generalizado en el

probable contexto de una reacción alérgica a medicamentos.

- En 1 paciente (0,8%) tratado con un clavo Gamma3 largo se identificó en el postoperatorio inmediato que el tornillo de bloqueo distal estaba fuera del orificio del clavo.

- **Complicaciones posoperatorias inmediatas:** se registraron complicaciones en la URPA en el 7,1% de los pacientes (n=9). Los casos fueron los siguientes:

- 1 agitación que requirió medidas farmacológicas para su manejo
- 1 hipotensión refractaria a tratamiento
- 1 FA con respuesta ventricular rápida
- 1 hemorragia digestiva alta
- 1 paciente presentó una crisis hipertensiva y 1 hiperpotasemia
- 1 hiponatremia
- 1 insuficiencia renal aguda
- 1 síndrome confusional agudo
- 1 taquicardia supraventricular

Todas ellas fueron resueltas satisfactoriamente por los anestesistas y los pacientes pasaron posteriormente a la planta de hospitalización.

- **Complicaciones 24h postoperatorias:** una vez en la planta de hospitalización se diagnosticó algún tipo de complicación en el postoperatorio inmediato en 24 pacientes, lo que supone el 18,9% de los pacientes. Se dividen las complicaciones como sigue:

- Hematoma alrededor de la herida en 5 pacientes (3,9%)
- Infección del tracto urinario sintomática en 4 pacientes (3,2%)
- Infección respiratoria (neumonía) en 1 paciente (0,8%)

RESULTADOS

- Evento cardiopulmonar en 6 pacientes (4,7%): 3 FA sin respuesta al tratamiento habitual, 1 ICC descompensada, 1 síndrome coronario agudo.
- Evento neurológico en 3 pacientes (2,4%), todos ellos síndromes confusionales agudos.
- 9 pacientes tuvieron algún otro tipo de complicación (7,1%), incluyendo los siguientes problemas:
 - 1 paciente que falleció en estas primeras 24h postcirugía (0,8% de los pacientes intervenidos).
 - 1 paciente con estreñimiento pertinaz
 - 1 hemorragia digestiva alta con fracaso renal agudo asociado
 - 1 hiponatremia
 - 1 hipotensión
 - 3 insuficiencias renales
 - 1 náuseas no controladas con tratamiento estándar.
 - 1 erupción cutánea
- **Complicaciones entre las 24h y 72h postcirugía:** en este periodo postoperatorio se encontró algún tipo de complicación en el 30,2% de los pacientes (38 sujetos).
 - 11 pacientes (8,7%) tenían un hematoma en relación con la intervención quirúrgica.
 - 5 pacientes (4%) tuvieron una infección del tracto urinario.
 - 6 pacientes (4,8%) diagnosticados de un foco infeccioso distinto a ITU o infección de herida: 1 fiebre sin foco, 5 infecciones respiratorias.
 - 6 pacientes (4,8%) tuvieron algún tipo de evento cardiopulmonar: 1 dolor torácico, 1 FA con respuesta ventricular rápida, 1 hipotensión ortostática, 2 insuficiencias cardíacas congestivas, 1 síncope.

- 4 pacientes (3,2%) tuvieron un evento neurológico, siendo diagnosticados de síndrome confusional.
 - En 16 pacientes (12,7%) se recogió algún otro tipo de complicación: 1 bursitis de codo, 1 desnutrición proteica, 1 diarrea, 4 estreñimientos, 1 hipopotasemia, 5 insuficiencias renales, 2 erupciones cutáneas y 1 vómito fecaloideo.
 - No hubo ningún caso en el que se diagnosticara una infección superficial o profunda de la herida quirúrgica en este periodo.
 - Ningún paciente falleció en el periodo 24h – 72h tras la cirugía.
- **Complicaciones 72h – alta:** se registraron en 39 pacientes (31,5%) las siguientes complicaciones:
 - Hematoma: se apreció en 7 pacientes (5,7%).
 - ITU: fue diagnosticada en 7 pacientes (5,7%).
 - Infección superficial de herida quirúrgica: 1 caso, lo que supone el 0,8% de la muestra.
 - Otro foco infeccioso: 6 pacientes (4,8%) fueron diagnosticados de una infección distante a la zona de la intervención. Concretamente se diagnosticaron 2 infecciones gastrointestinales (1,6%), 5 infecciones respiratorias (4% del total), 1 sepsis de origen no filiado (0,8%).
 - Evento cardiopulmonar: 6 sujetos (4,8%) fueron diagnosticados de complicaciones; 4 insuficiencias cardíacas congestivas, 1 síndrome coronario, 1 taquicardia sinusal.
 - Eventos neurológicos: 5 pacientes (4%). Se diagnosticaron 3 síndromes confusionales, 1 parestesias en miembros inferiores y 1 vértigo

RESULTADOS

periférico.

- Se registraron otras complicaciones en 17 pacientes (13,7% de la muestra) incluyéndose las siguientes: 1 cefalea post-punción diagnosticada en este periodo, 3 descompensaciones diabéticas, 4 alteraciones iónicas, 4 insuficiencias renales, 1 lesión del n. CPE, 1 retención aguda de orina, 1 ulcera por presión y 1 vómitos.
- No se registró ningún caso de infección profunda de la herida.

4.1.12 DESCRIPTIVO DE LAS COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

Al analizar las **complicaciones** aparecidas durante el **seguimiento**, en total encontramos que de los pacientes que completaron el seguimiento un **62,4%** de ellos sufrió **alguna complicación**, o bien relacionada con la cirugía, o bien médica. Se describen a continuación los distintos tipos de complicaciones aparecidas durante el seguimiento.

Complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico:

En total se describió algún tipo de complicación en **relación con la fractura o la cirugía** en un **26,5% de los pacientes**. Atendiendo al momento de aparición de estas complicaciones se dividieron en:

- Al mes del alta:

En trece casos (11,2%) se identificó alguna complicación relacionada con la cirugía. En un paciente se apreció la rotura de uno de los tornillos de bloqueo distal, en dos pacientes el clavo protruía proximalmente causando molestias, en otros dos pacientes (1,7%) se observó una varización de la fractura produciéndose el denominado fenómeno de corte del tornillo cefálico, en seis pacientes (5,2%) se diagnosticó de una infección relacionada con la cirugía, tratándose 4 de los casos de infecciones superficiales de la herida quirúrgica que no requirieron tratamiento quirúrgico y 2 tratadas con lavado más desbridamiento en quirófano. Durante el primer mes de seguimiento un paciente tuvo una nueva caída y fue diagnosticado de una fractura de ramas pélvicas, que fue tratado de forma conservadora.

RESULTADOS

Cuatro pacientes (3,4%) tuvieron que ser **reintervenidos** durante el primer mes tras el alta hospitalaria: dos fueron los pacientes que requirieron lavado y desbridamiento a causa de la infección de la herida quirúrgica y otros dos pacientes fueron intervenidos a consecuencia del ya citado fenómeno de corte, realizándose en uno de los pacientes una reosteosíntesis de la fractura y en el otro paciente se retiró el material previamente implantado y se colocó una prótesis total de cadera.

- Entre el 1er mes y los 12 meses:

En diecinueve casos, el 15,3% de los pacientes que se fueron de alta, se dio algún tipo de complicación relacionada con la cirugía. Hubo dos casos de rotura del tornillo de bloqueo distal, seis casos de protrusión del material de osteosíntesis, bien del clavo a nivel proximal o bien del tornillo cefálico a nivel lateral, un caso de pseudoartrosis, siete casos (5,6%) de pacientes que sufrieron una nueva caída que produjo una fractura, dos casos de fractura alrededor del clavo implantado, dos casos de fenómeno de corte y algún otro tipo de complicación en tres pacientes. No se dio ningún caso de infección profunda relacionada con la cirugía.

A consecuencia de estas complicaciones, seis pacientes (4,8%) requirieron algún tipo de **reintervención** durante este primer año. En dos casos se llevó a cabo la retirada del tornillo cefálico, en otros dos casos se realizó una retirada del material y nueva osteosíntesis, en un caso se retiró el clavo y se colocó una prótesis parcial de cadera y en otro caso se retiró el clavo y se colocó una prótesis total de cadera.

Complicaciones médicas durante el seguimiento:

Globalmente durante el seguimiento se recogió algún tipo de **complicación médica** en el **43,97%** de los pacientes. Se dividieron entre aquellas de aparición precoz, durante el primer mes de seguimiento, y tardías, entre el mes y el año:

- Al mes del alta:

En 35 pacientes (30,2% de los pacientes seguidos al mes) se produjo algún tipo de complicación médica durante el primer mes. En seis casos se trató de una complicación de origen cardiopulmonar, dos insuficiencias cardíacas, un síndrome coronario agudo, un síncope, una taquicardia supraventricular y 1 caso de tromboembolismo pulmonar. Se dio una complicación neurológica, consistente en vértigos incapacitantes. La complicación médica más frecuente durante este primer mes fueron las infecciosas, sin relación con el foco de la cirugía, afectando al 21,6% de los pacientes tras el alta. Los dos focos infecciosos más frecuentes fueron la infección del tracto urinario, en 14 pacientes, y la infección respiratoria en 7 pacientes. Se dio un caso de trombosis venosa profunda. Hubo nueve complicaciones de otra índole, una colecistitis, un cólico biliar, una celulitis, dos diarreas, tres reagudizaciones de una insuficiencia renal crónica y una úlcera por presión.

- Entre el 1er mes y los 12 meses:

De los 93 pacientes que completaron el seguimiento al año, en 28 (30,1%) se dio algún tipo de complicación médica. Hubo cinco casos de complicaciones cardiopulmonares (insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, anemia), tres complicaciones neurológicas (ictus, síndrome confusional), trece

RESULTADOS

complicaciones infecciosas no relacionadas con la cirugía (infecciones respiratorias, infecciones el tracto urinario) y quince complicaciones de algún otro tipo (alucinaciones, descompensaciones diabéticas, colangitis, parotiditis, intento autolítico, hernia inguinal, cáncer de colon).

4.2 RESULTADOS DE MORTALIDAD DE LA SERIE

De los 135 pacientes incluidos al ingreso, 8 fallecieron antes de la intervención (5,9%), ninguno en la cirugía ni durante las 24h posteriores, 1 entre el primer y tercer día postquirúrgico y 2 entre el tercer día y el alta (Figs. 28 y 29).

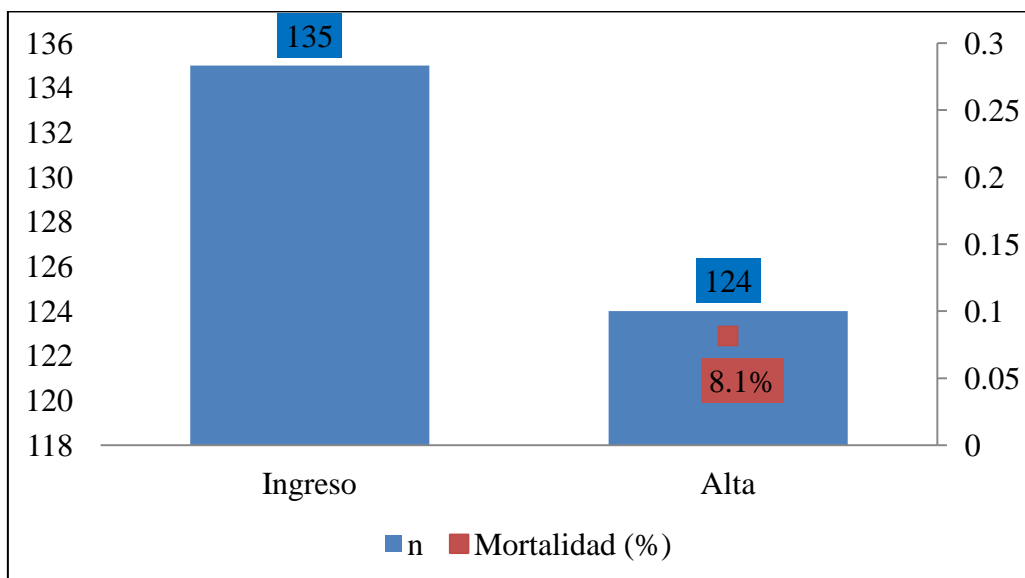


Figura 28. Mortalidad durante el ingreso.

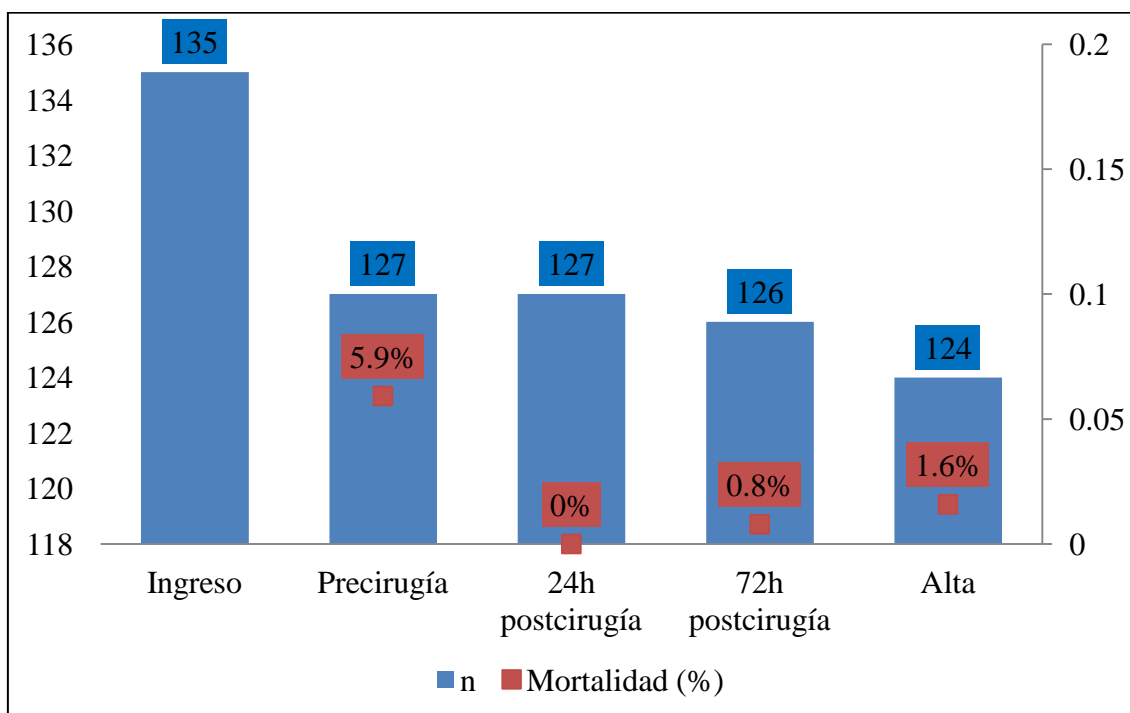


Figura 29. Mortalidad durante el ingreso pormenorizada (porcentaje respecto al periodo inmediatamente anterior).

RESULTADOS

En la **Tabla 1** se muestra la evolución de la n a lo largo del seguimiento con la correspondiente mortalidad.

	n	Mortalidad (%)		Mortalidad entre periodos (n)	Pérdida de seguimiento
Ingreso	135				
Cirugía	127	5,9% respecto a ingreso		8	
24h postcirugía	127	0% respecto a cirugía		0	
72h postcirugía	126	0,8% respecto a 24h post		1	
Alta	124	1,6% respecto a 72h		2	
GLOBAL INGRESO - ALTA		8,1%		11	
1 mes	116	3,3%	11,5%	4	4
6 meses	100	13,3%	23,7%	16	
1 año	94	21%	27,9%	5	2 (1 vivo seguro)
GLOBAL INGRESO – 1 AÑO		27,9%		36	6
GLOBAL ALTA – 1 AÑO		21%			

Tabla 1. Evolución de la n en los distintos momentos del estudio, con la mortalidad de la serie durante el seguimiento.

Para el análisis de supervivencia a los doce meses se utilizó el método de Kaplan-Meier. Con esta metodología se excluyen los sujetos de los que se desconoce si están vivos o no al año, en este caso se dieron 6 pérdidas de seguimiento, pero se consiguió averiguar que uno de estos pacientes sí estaba vivo al final del periodo de seguimiento, por lo tanto no se contabiliza como sujeto perdido, sino como sujeto vivo.

De los 119 pacientes que cumplían estas características, 25 fallecieron a lo largo del primer año de seguimiento, lo que supone una mortalidad del 21%.

En la **Figura 30** se puede observar la curva de supervivencia según el método de Kaplan-Meier:

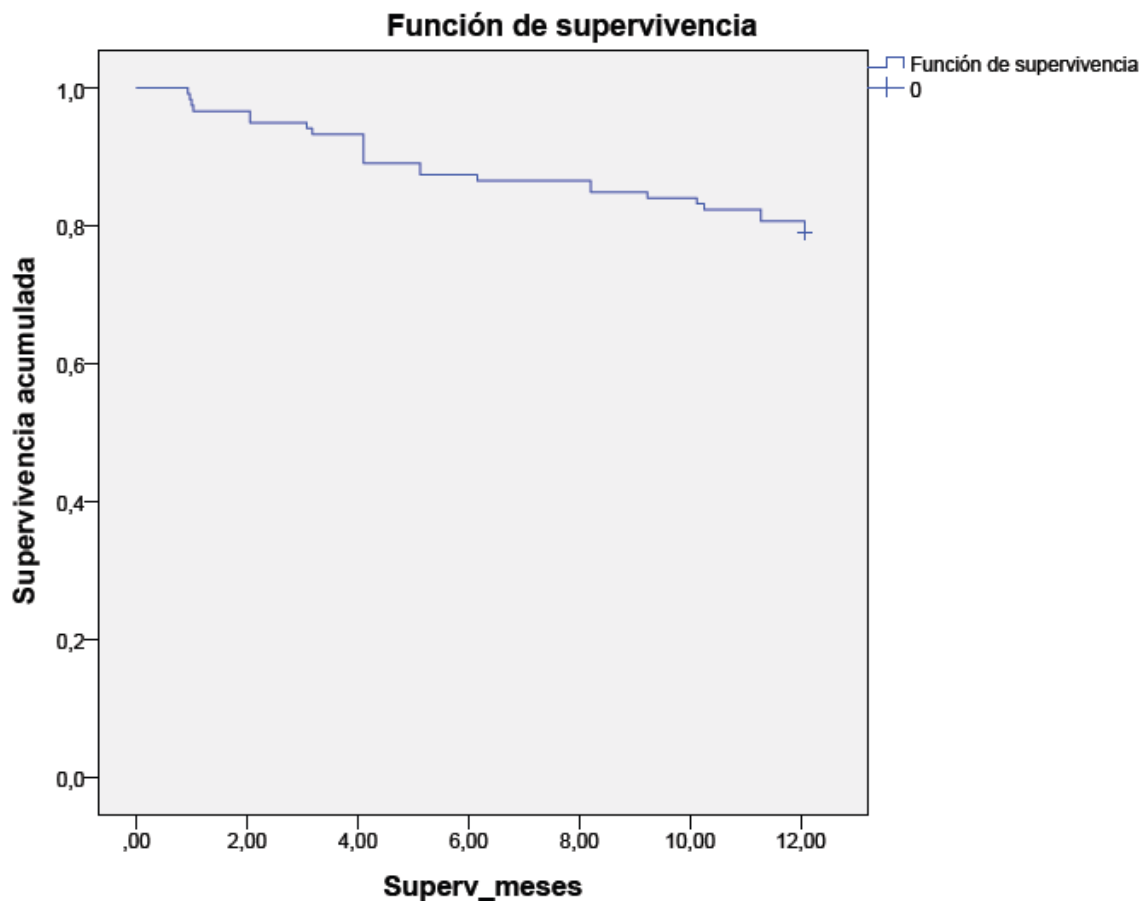


Figura 30.Curva de supervivencia según el método de Kaplan-Meier.

4.3 DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LA SITUACIÓN FUNCIONAL SEGÚN EL ÍNDICE DE BARTHEL

El **índice de Barthel** se evaluó de tres maneras diferentes:

- Por un lado se analizó como variable **cuantitativa**, obteniéndose los resultados que se recogen en la **Tabla 2**:

	Ingreso (Basal) n=135	1 mes n=116	1 año n=93
Puntuación (DE)	81,5 (21,7)	59,2 (21,3)	75,1 (25,4)

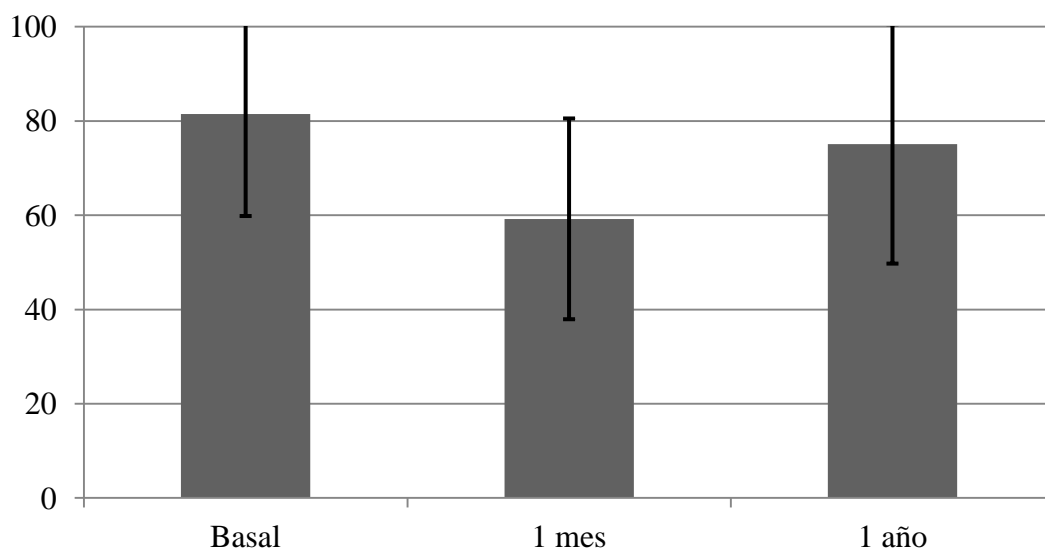


Tabla 2. Puntuación del índice de Barthel a lo largo del estudio.

- **Desglosando cada uno de los apartados** del índice de Barthel, la evolución en el tiempo de los pacientes queda reflejada en la **Tabla 3** (se expresa el porcentaje de pacientes que obtuvo cada puntuación en cada momento):

APARTADO	Ptos.	BASAL	1 MES	1 AÑO
COMIDA	0	0.7	1.7	3.2
	5	10.4	19.8	7.5
	10	88.9	78.5	89.3
LAVADO	0	40	80.2	41.9
	5	60	19.8	58.1
VESTIDO	0	8.1	29.3	16.1
	5	25.2	51.7	28
	10	66.7	19	56
ARREGLO	0	14.8	42.2	16.1
	5	85.2	57.8	83.9
DEPOSICIÓN	0	7.4	8.6	10.8
	5	8.9	6.9	5.4
	10	83.7	84.5	83.9
MICCIÓN	0	20	22.4	22.6
	5	27.4	26.7	26.9
	10	52.6	50.9	50.5
RETRETE	0	5.2	17.2	10.8
	5	14.1	44	20.4
	10	80.7	38.8	68.9
TRANSFERENCIAS	0	3.7	6	2.2
	5	4.4	23.3	10.8
	10	18.5	60.3	37.6
	15	73.3	10.3	49.5
DEAMBULACIÓN	0	0	8.6	4.3
	5	3.7	11.2	3.2
	10	31.1	73.3	47.1
	15	65.2	6.9	45.2
ESCALERAS	0	17	44	20.4
	5	35.6	50.9	51.6
	10	47.4	5.2	28

Tabla 3. Desglose de las respuestas obtenidas para cada apartado durante el seguimiento (en **negrita** se remarca la respuesta mayoritaria).

RESULTADOS

Se observó una caída generalizada en las puntuaciones al mes del alta y una recuperación casi total al año, salvo para las transferencias, deambulación y uso de escaleras, apartados en los que disminuyó de manera importante la puntuación respecto a la situación basal.

- Por último, se analizó el índice de Barthel de manera **cualitativa**, estableciéndose tres categorías: puntuación total por encima de 90 puntos (dependencia escasa), entre 60 y 90 puntos (dependencia moderada) o menor a 60 puntos (dependencia grave) (**Tabla 4**):

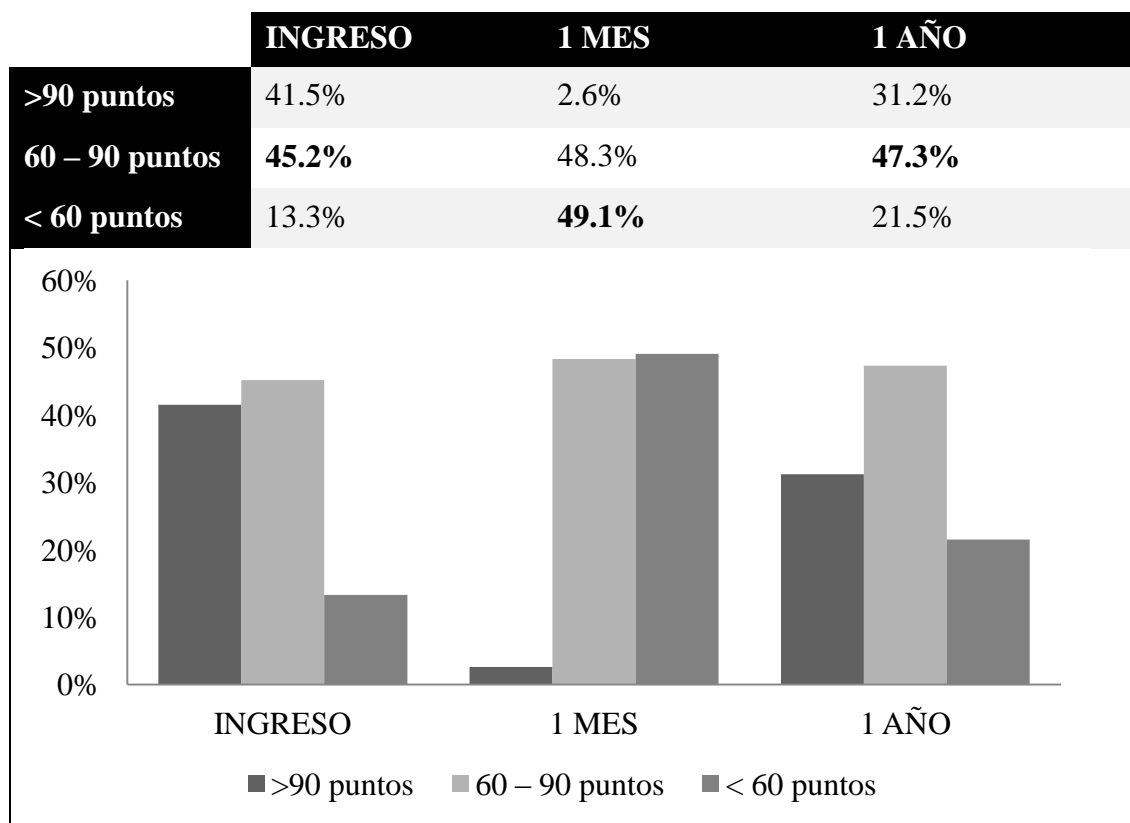


Tabla 4. Resultados del índice de Barthel presentados de forma cualitativa.

Se puede observar cómo, pese a que la mayoría de pacientes al año tenía una puntuación similar respecto a la situación basal de entre 60 y 90 puntos, el porcentaje de pacientes que obtiene más de 90 puntos en el índice disminuyó en un 10,3% al año, y el porcentaje de pacientes con <60 puntos pasó de un 13,3% a un 21,5%, lo que supone un aumento del 8,2% en el grupo de dependencia grave.

4.4 DESCRIPTIVO DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD SEGÚN EL CUESTIONARIO EUROQOL 5D

El cuestionario EQ5D fue evaluado de manera cuantitativa, obteniéndose la puntuación mediana con el rango intercuartílico, y de forma cualitativa mostrando para cada uno de los cinco apartados, las respuestas dadas de manera porcentual.

- La **puntuación total** registrada (mediana, P75:P25) al ingreso, en el seguimiento al mes y al año queda reflejada en la **Figura 31** (rango: 1, mejor, a 0, peor):

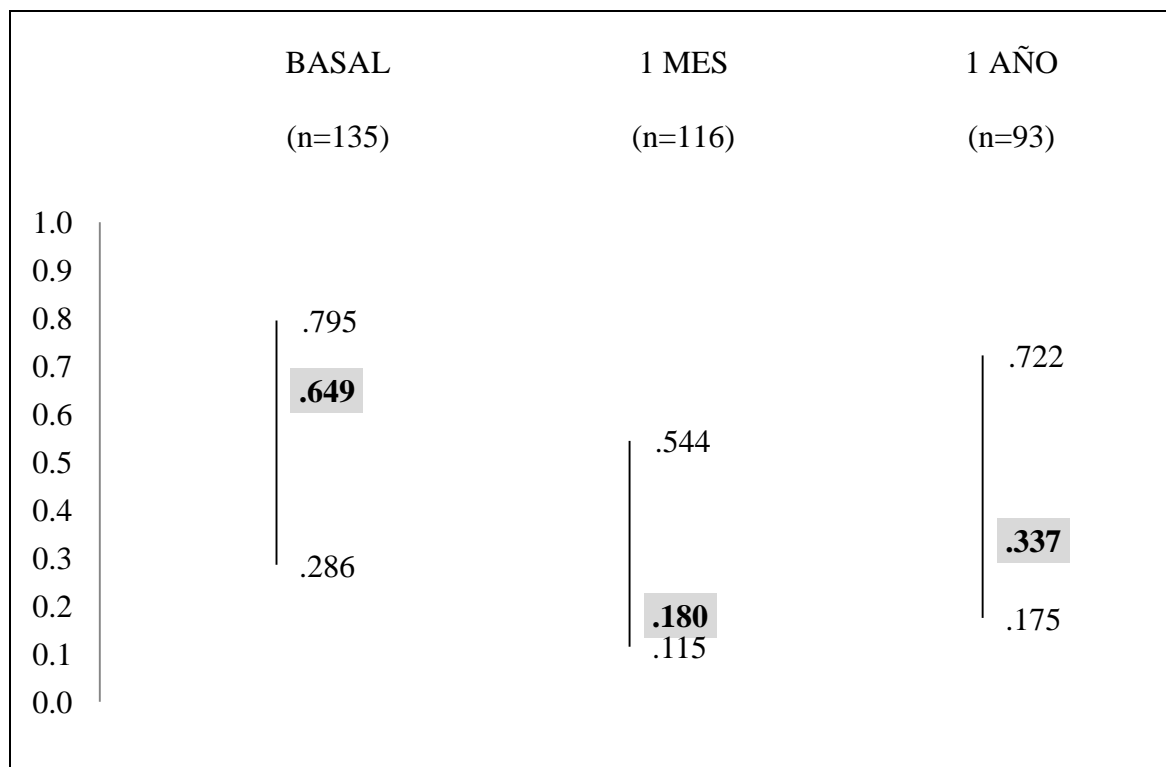
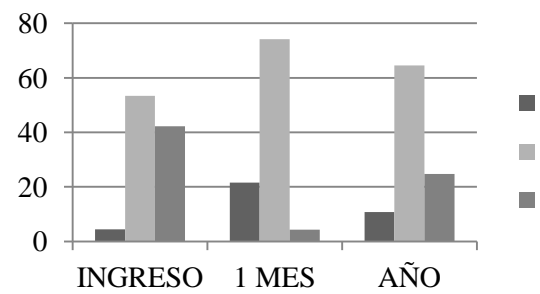
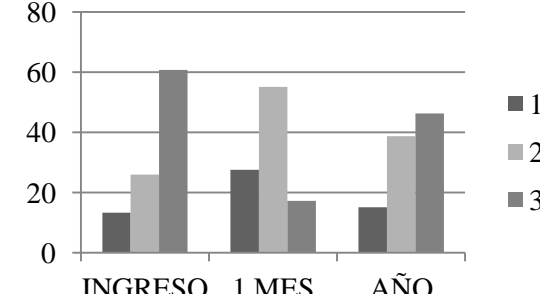
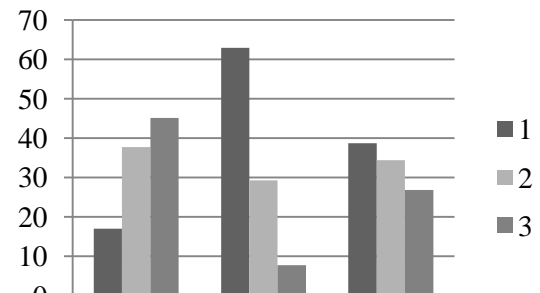
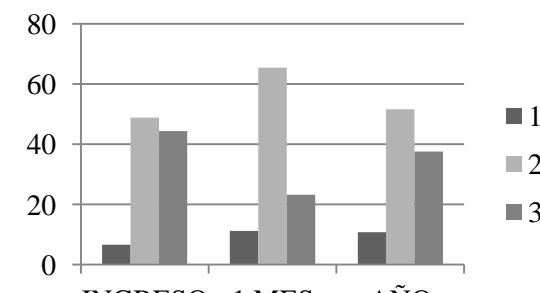
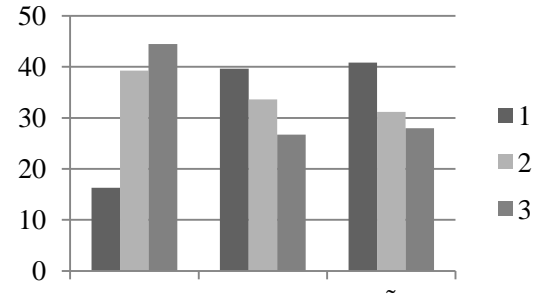


Figura 31. Puntuación total del EQ5D (mediana, P75:P25).

- Se observó una caída muy importante en la puntuación al mes del alta, que a diferencia del índice de Barthel se mantiene, aunque con un leve incremento, al año de seguimiento.
- En cada uno de los cinco apartados los resultados obtenidos para cada momento se expresan de manera porcentual según la respuesta dada (3, no tengo problemas, 2, tengo algunos problemas, ó 1, soy incapaz):

MOVILIDAD				CUIDADO PERSONAL			
	INGRESO	1 MES	AÑO		INGRESO	1 MES	AÑO
1	4.4%	21.6%	10.8%	1	13.3%	27.6%	15.1%
2	53.3%	74.1%	64.5%	2	25.9%	55.2%	38.7%
3	42.2%	4.3%	24.7%	3	60.7%	17.2%	46.2%
							
ACTIVIDADES				DOLOR			
	INGRESO	1 MES	AÑO		INGRESO	1 MES	AÑO
1	17.0%	62.9%	38.7%	1	6.7%	11.2%	10.8%
2	37.8%	29.3%	34.4%	2	48.9%	65.5%	51.6%
3	45.2%	7.8%	26.9%	3	44.4%	23.3%	37.6%
							
ANSIEDAD / DEPRESIÓN				<p>Tabla 5. Resultados del EQ5D por apartados, con porcentaje de respuesta para cada uno de ellos durante el seguimiento (en negrita respuesta más frecuente).</p>			
	INGRESO	1 MES	AÑO				
1	16.3%	39.7%	40.9%				
2	39.3%	33.6%	31.2%				
3	44.4%	26.7%	28.0%				
							

RESULTADOS

Los dos apartados en los que se observa más impacto después de la fractura son el de actividades de la vida diaria y el de ansiedad / depresión, en los que la mayoría de pacientes pasan de asignar una puntuación máxima (3) en el momento basal a una mínima (1) tanto al mes como al año de seguimiento.

4.5 RESULTADO DESCRIPTIVO DE LA MEDICIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS.

Se realizó la medición de los marcadores inflamatorios en los cinco momentos descritos, al ingreso por urgencias, en el preoperatorio inmediato, a las 24 horas postcirugía, a las 72h postcirugía y al alta del servicio de Traumatología.

Todos los gráficos a continuación muestran la mediana con P75 y P25 para cada momento de medición:

- **Proteína C Reactiva (Fig. 32):** muestra una curva ascendente, desde el ingreso hasta las 72h postcirugía, cuando alcanza su pico máximo para descender casi a niveles normales en el momento del ingreso. (Valor de referencia de laboratorio para población sana <0,5 mg/dL).

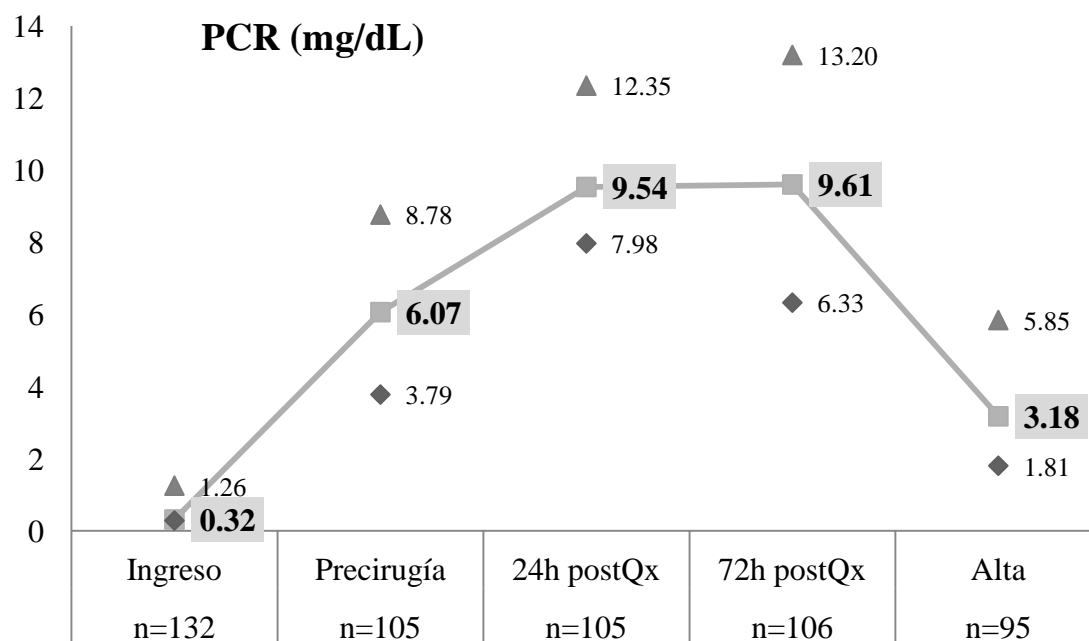


Figura 32. Niveles de PCR en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

RESULTADOS

- **Interleuquina 6 (Fig. 33):** dibuja una curva bifásica, con una elevación respecto a niveles normales en el momento del ingreso, para posteriormente descender hasta el momento prequirúrgico. A las 24h postoperatorias se observa la mayor elevación de todas las mediciones, reflejando el impacto inflamatorio que supone la cirugía. En los días siguientes los niveles van descendiendo hasta niveles normales. (Valor de referencia del laboratorio para población sana <7 pg/mL).

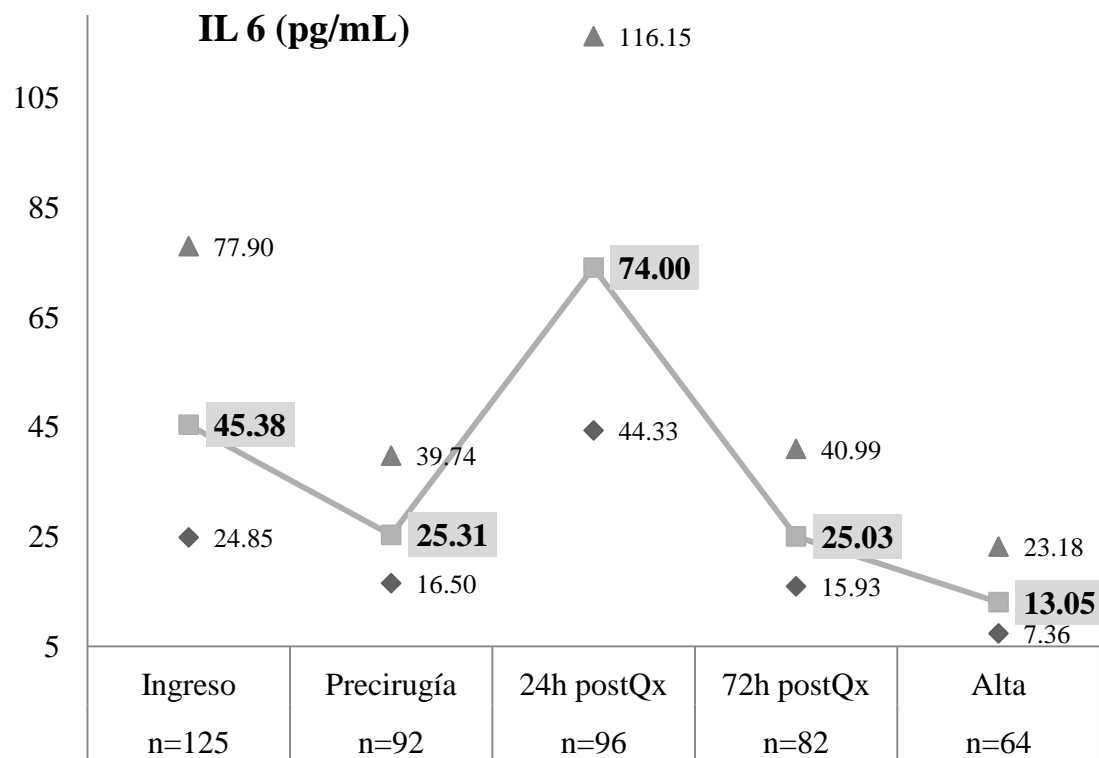


Figura 33. Niveles de IL6 en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

- **Interleuquina 8 (Fig. 34):** los niveles plasmáticos de interleuquina 8 muestran un ascenso progresivo hasta las 24h postcirugía, momento en el que empiezan a descender lentamente, persistiendo ligeramente elevados incluso en el momento del alta hospitalaria. (Valor de referencia del laboratorio para población sana <62 pg/mL).

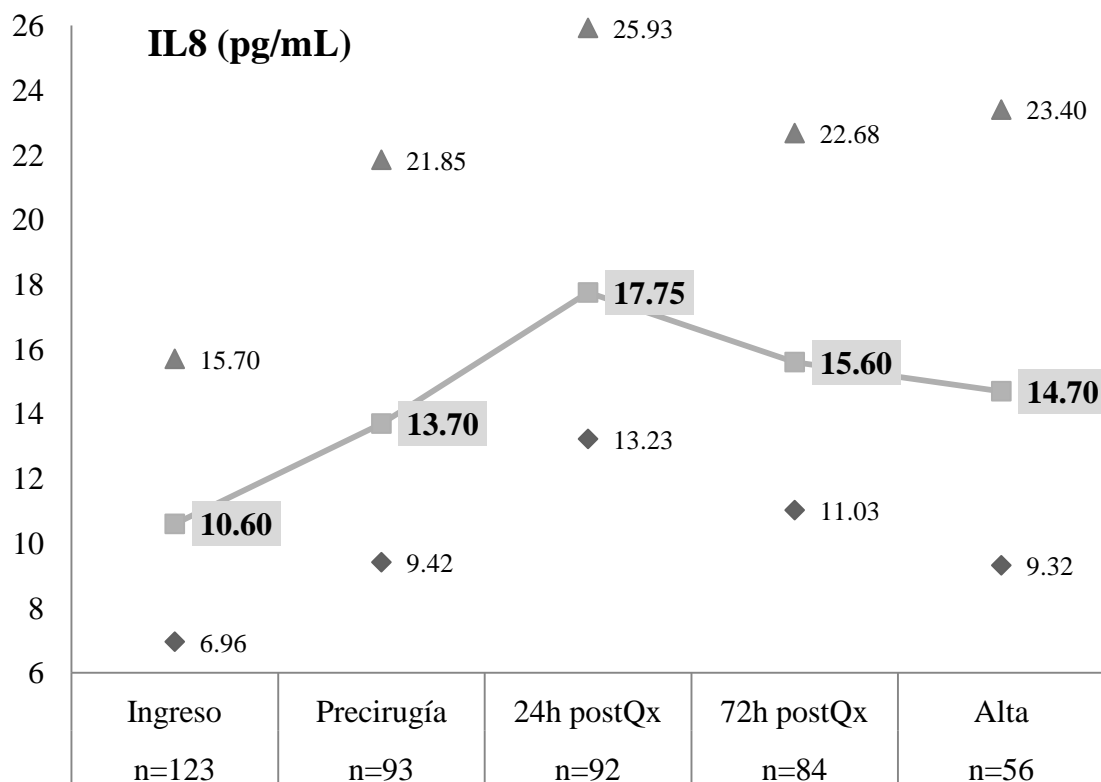


Figura 34. Niveles de IL8 en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

RESULTADOS

- **Interleuquina 10 (Fig. 35):** la mediana de la IL10 permanece por debajo del rango detectable según el sistema de medición utilizado, 5 pg/mL, salvo en el momento del ingreso e inmediatamente tras la cirugía donde sufre una levísima elevación. Algunos pacientes sí tienen elevaciones más marcadas al ingreso y a las 24h postcirugía, lo que hace que el P75 en estos dos momentos sí que muestre elevaciones más llamativas. (Valor de referencia del laboratorio para población sana <9,1 pg/mL).

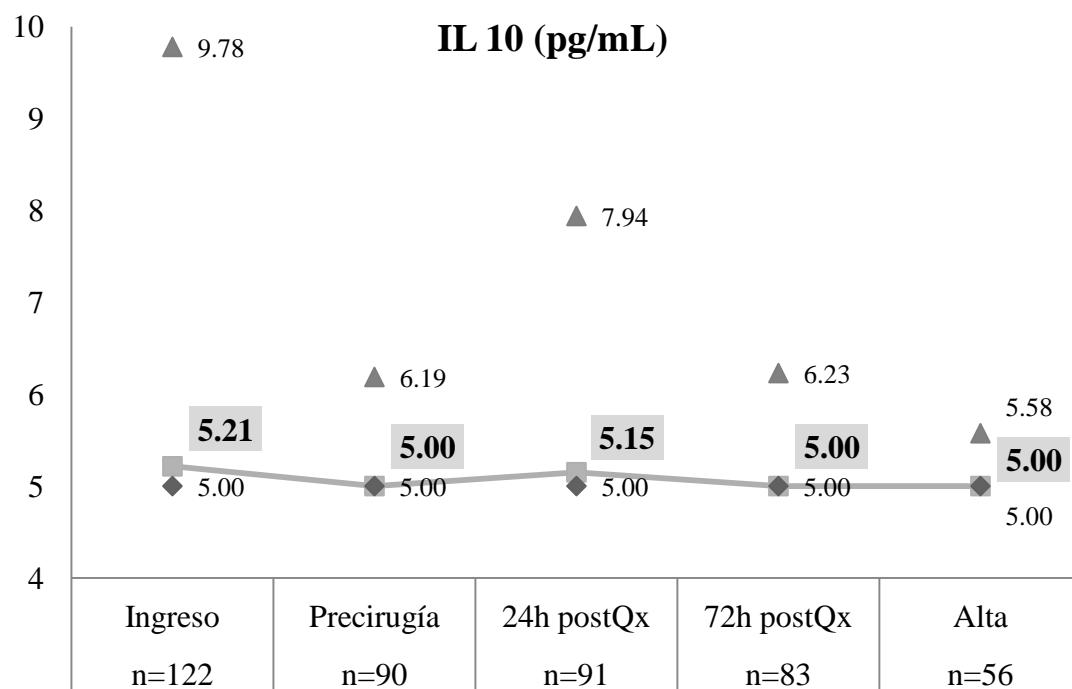


Figura 35. Niveles de IL10 en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

- **Factor de necrosis tumoral alfa (Fig. 36):** el TNF- α muestra un comportamiento muy similar a la IL8, con una lenta elevación hasta las 24h postcirugía, para posteriormente virar y comenzar a descender progresivamente, aunque en el momento del alta permanece aún elevada respecto a valores normales. (Valor de referencia del laboratorio para población sana <8,1 pg/mL)

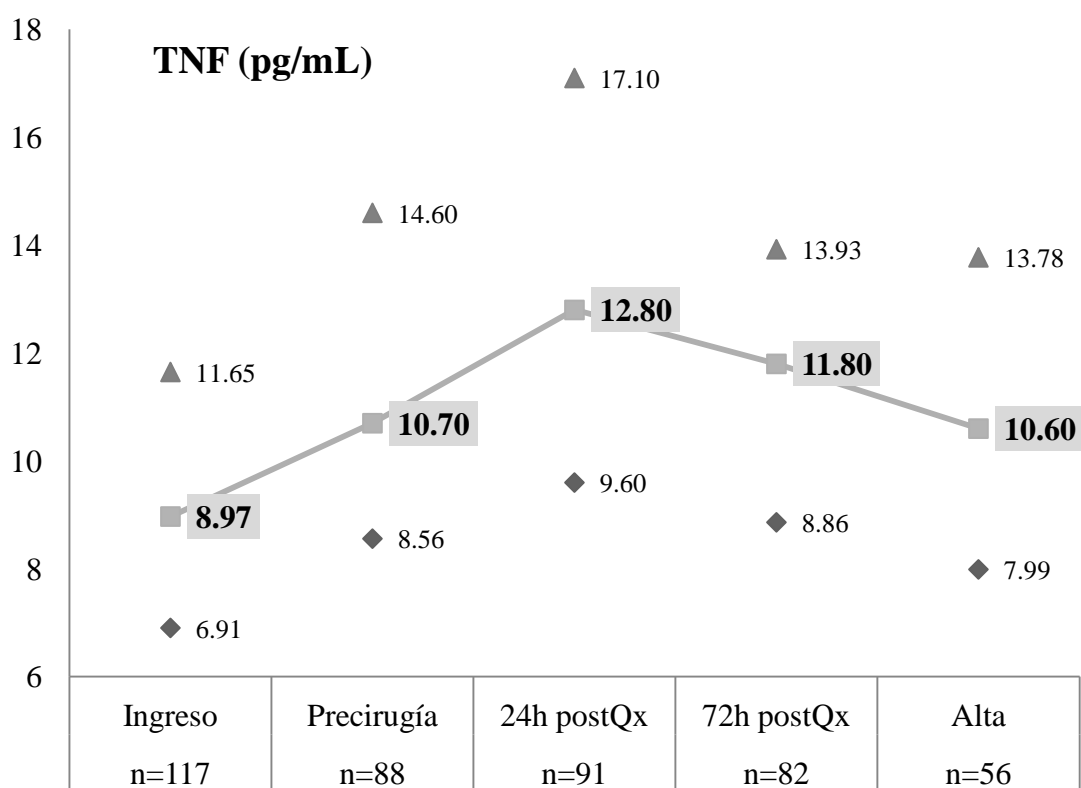


Figura 36. Niveles de TNF en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

RESULTADOS

- **Prealbúmina (Fig. 37):** la prealbúmina sigue una curva descendente, representando el déficit proteico que sufren estos pacientes desde el momento del ingreso, con cifras más patológicas a las 72h postcirugía. Se observa posteriormente una recuperación de los niveles de prealbúmina hasta alcanzar valores basales en el momento del alta. (Valor de referencia del laboratorio para población sana 17 - 34 mg/dL).

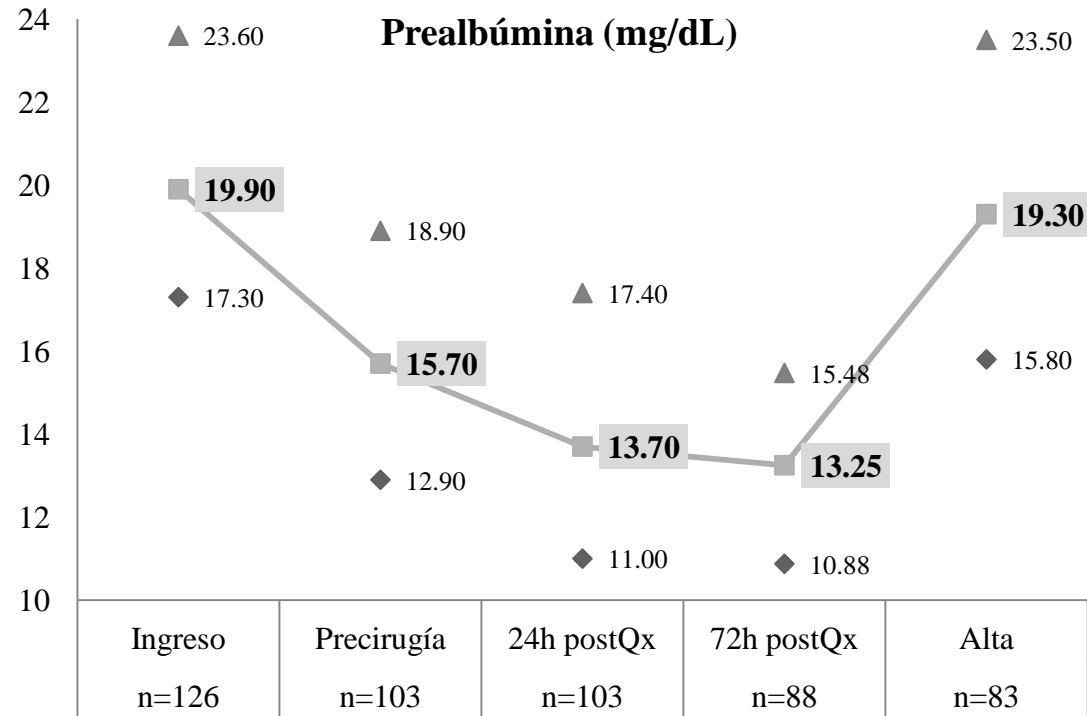


Figura 37. Niveles de prealbúmina en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

- **Complemento C3 (Fig. 38):** los niveles más bajos del complemento los encontramos el momento del ingreso y en el posoperatorio inmediato, lo que corresponde con los descensos esperados durante la respuesta inflamatoria aguda. En el posoperatorio los niveles van aumentando hasta alcanzar la cifra más elevada en el momento del alta. (Valor de referencia del laboratorio para población sana 90 - 180 mg/dL).

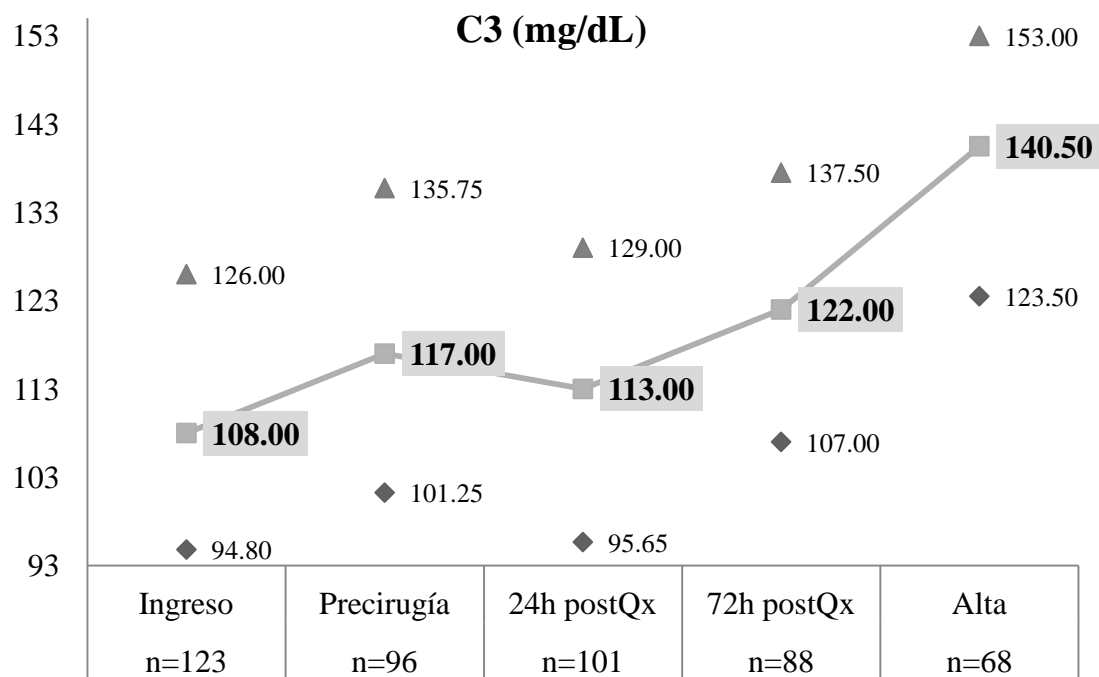


Figura 38. Niveles del factor C3 del complemento en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

RESULTADOS

- **Complemento C4 (Fig. 39):** los niveles plasmáticos muestran un comportamiento similar al del C3, pero con variaciones mucho más leves, hallándose las cifras más elevadas en el momento del alta al igual que con el complemento C3. (Valor de referencia del laboratorio para población sana 16 - 47 mg/dL).

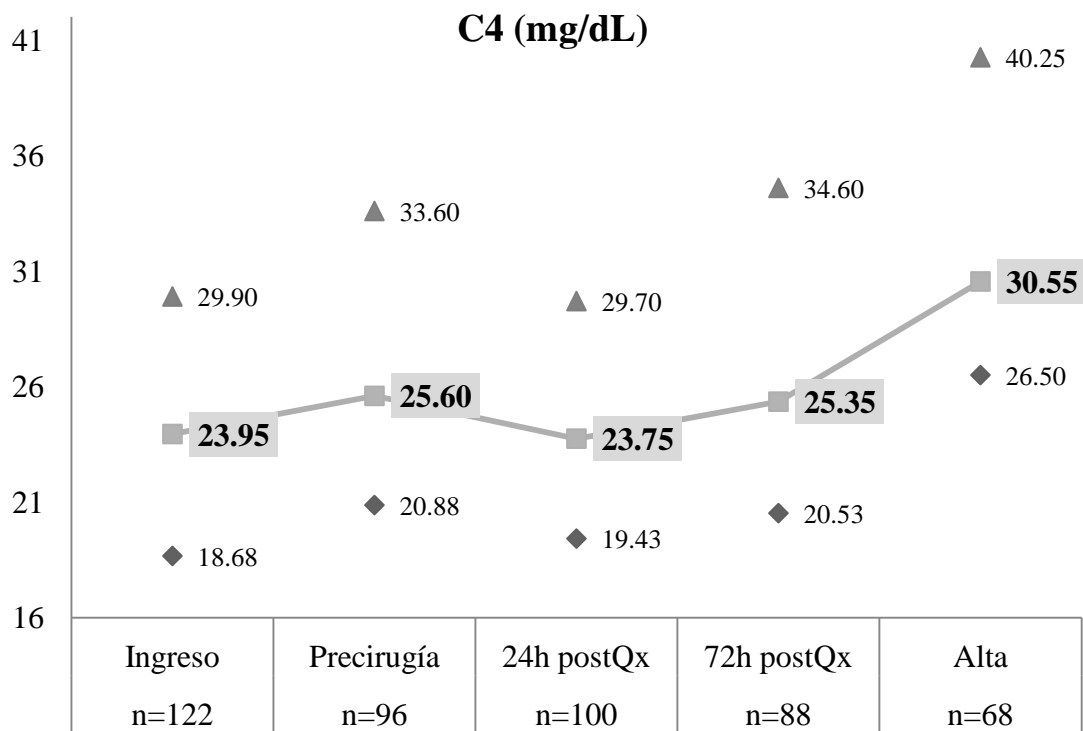


Figura 39. Niveles del factor C4 del complemento en los cinco momentos de medición (mediana, P25:P75).

4.6 ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN LA VARIABLE EXITUS DURANTE EL PRIMER AÑO DE SEGUIMIENTO

Se comparó el comportamiento de los niveles de hemoglobina y de los marcadores inflamatorios medidos en urgencias, antes de la cirugía y a las 24 horas tras la intervención, entre los pacientes que fallecieron durante el primer año tras el alta hospitalaria y los que llegaron vivos al año de seguimiento:

- Por un lado se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de la molécula según la variable exitus en cada uno de los momentos medidos.
 - Igualmente se analizaron de forma global las curvas para valorar si existían diferencias globales en el comportamiento de las moléculas desde el ingreso hasta las 24h postoperatorias.
 - Por último se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas en los cambios en los niveles plasmáticos desde el ingreso en urgencias hasta el preoperatorio inmediato y desde este momento hasta las 24h postoperatorias entre los pacientes que fallecieron el primer año y los que no.
- **Hemoglobina (Fig. 40):** los niveles medidos eran significativamente más altos el momento del ingreso y el preoperatorio inmediato entre los pacientes que no fallecieron respecto a los que sí. Igualmente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento global de las curvas, mostrándose un descenso paulatino de las cifras de hemoglobina entre los pacientes que no fallecieron, mientras que los pacientes que murieron durante el primer año parten de una cifra de hemoglobina más baja, llegan al momento de la cirugía con

RESULTADOS

niveles de hemoglobina inferiores, pero esta cifra se estabiliza justo por encima de los 10gr/dL, pues por debajo de estas cifras se realiza habitualmente el tratamiento de la anemia.

	HEMOGLOBINA (gr/dL)					
	EXITUS NO (n=89)	EXITUS SÍ (n=24)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos	
					1 vs 2	2 vs 3
URGENCIAS	12.63	11.42	0.02	<0.001	0.218	
PRE QX	11.25	10.45	0.033			
24H POST	10.23	10.40	0.619			0.05

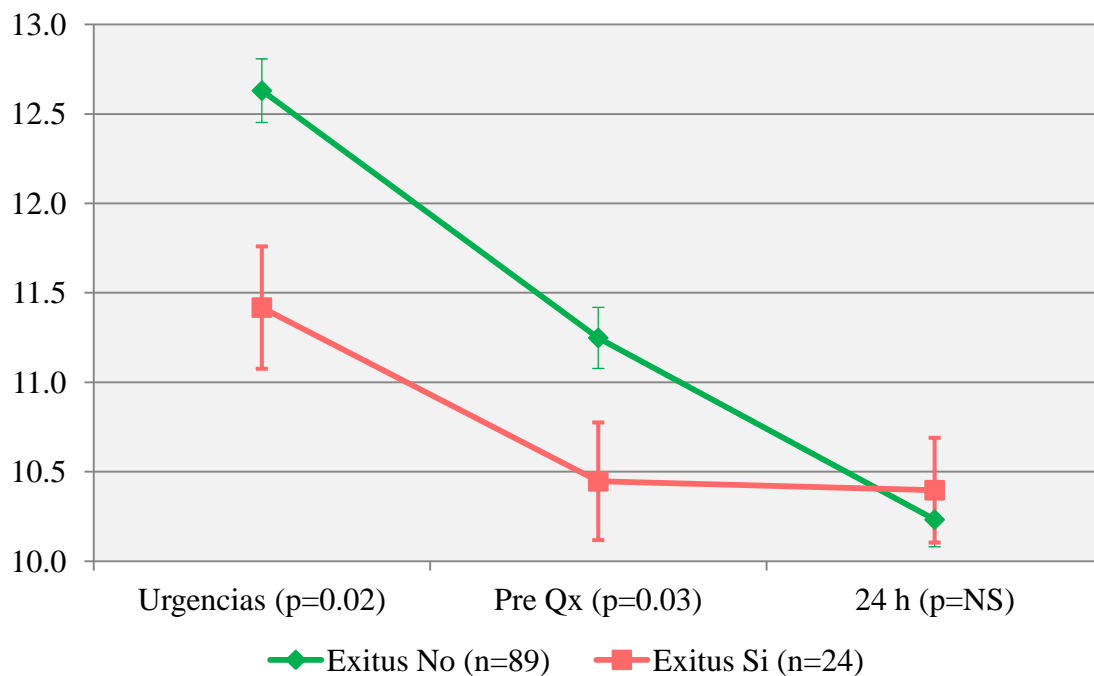


Figura 40. Niveles de hemoglobina (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

- **Interleuquina 6 (Fig. 41):** se encontraron cifras significativamente más elevadas de interleuquina 6 en el momento del ingreso y el preoperatorio inmediato en aquellos pacientes que fallecieron durante el primer año respecto de los que no lo hicieron. Igualmente el comportamiento de los niveles plasmáticos entre el ingreso y el postoperatorio fueron estadísticamente

diferentes entre ambos grupos de pacientes apreciándose, en los pacientes que sobreviven, un descenso en los niveles hasta el preoperatorio, alcanzando unos niveles cercanos a la normalidad, para posteriormente sufrir un aumento de las cifras de interleuquina 6 más acusado respecto a los que no sobreviven. Se puede observar cómo los pacientes que murieron durante el primer año de seguimiento tienen unas cifras de interleuquina 6 más elevadas de forma mantenida, manteniéndose de esta manera entre el ingreso y el postoperatorio, mientras que los pacientes que sobreviven muestran una elevación de los niveles a consecuencia de la respuesta inflamatoria que supone el traumatismo, para posteriormente poder disminuir hasta cifras casi normales (a un ritmo comparable con el grupo de los fallecidos) y aumentar nuevamente a consecuencia del estrés inflamatorio secundario a la cirugía.

	INTERLEUQUINA 6 (pg/mL)					
	EXITUS NO (n=53)	EXITUS SÍ (n=13)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos	
					1 vs 2	2 vs 3
URGENCIAS	41.12	72.55	0.012	0.027	0.15	
PRE QX	22.08	57.56	<0.001			
24H POST	68.35	82.45	0.342			0.007

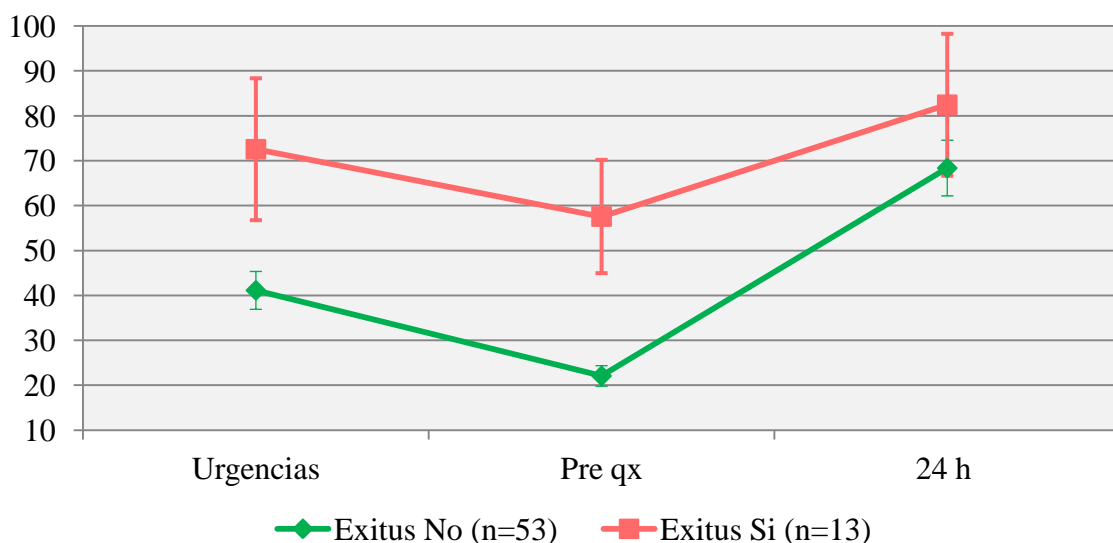


Figura 41. Niveles de IL6 (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

RESULTADOS

- **Interleuquina 8 (Fig. 42):** sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el momento del ingreso, en el que los pacientes que fallecieron tenían niveles más elevados de esta molécula respecto de los que no lo hicieron. El comportamiento de las curvas entre ambos grupos de pacientes fue similar, mostrando una elevación paulatina entre el ingreso y el postoperatorio.

	INTERLEUQUINA 8 (pg/mL)					
	EXITUS NO (n=55)	EXITUS SÍ (n=12)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2 2 vs 3	
URGENCIAS	9.48	15.71	0.04	0.317	0.212	
PRE QX	14.40	19.60	0.135			
24H POST	19.30	22.99	0.513			0.538

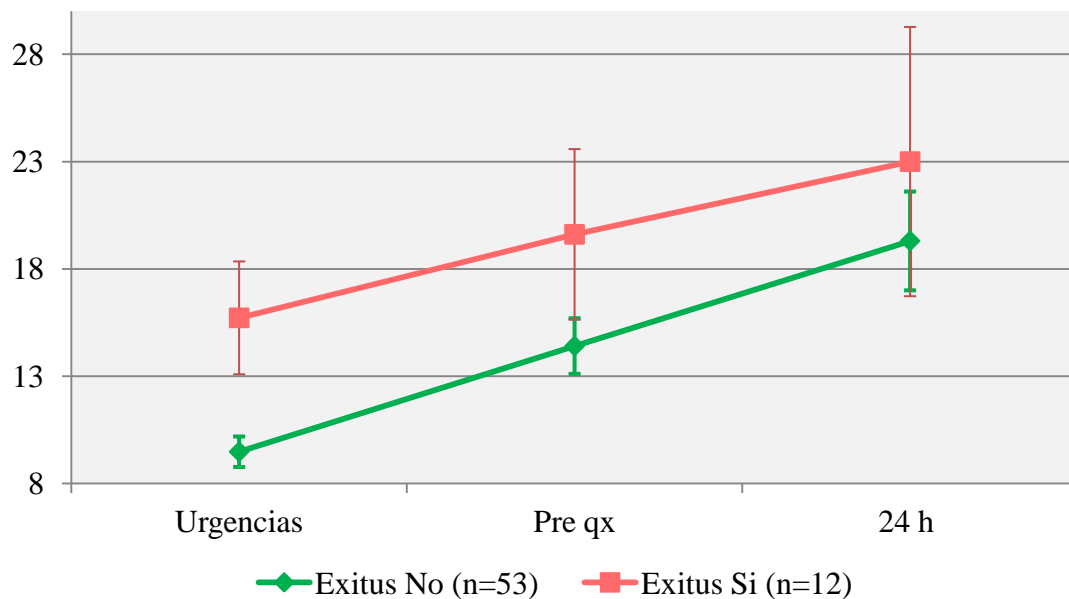


Figura 42. Niveles de IL8 (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

- **Proteína C reactiva (Fig. 43):** se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el momento del ingreso y en el preoperatorio con cifras más elevadas entre los pacientes que fallecieron respecto a los que no. Igualmente, se encontraron unas cifras de PCR más elevadas de forma mantenida y con una mayor elevación hasta el postoperatorio en aquellos pacientes que fallecieron durante el primer año.

	PCR (mg/dL)				
	EXITUS NO (n=63)	EXITUS SÍ (n=19)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2 2 vs 3
URGENCIAS	0.49	1.14	0.001	0.008	0.173
PRE QX	4.95	7.68	0.005		
24H POST	8.87	10.60	0.121		0.045

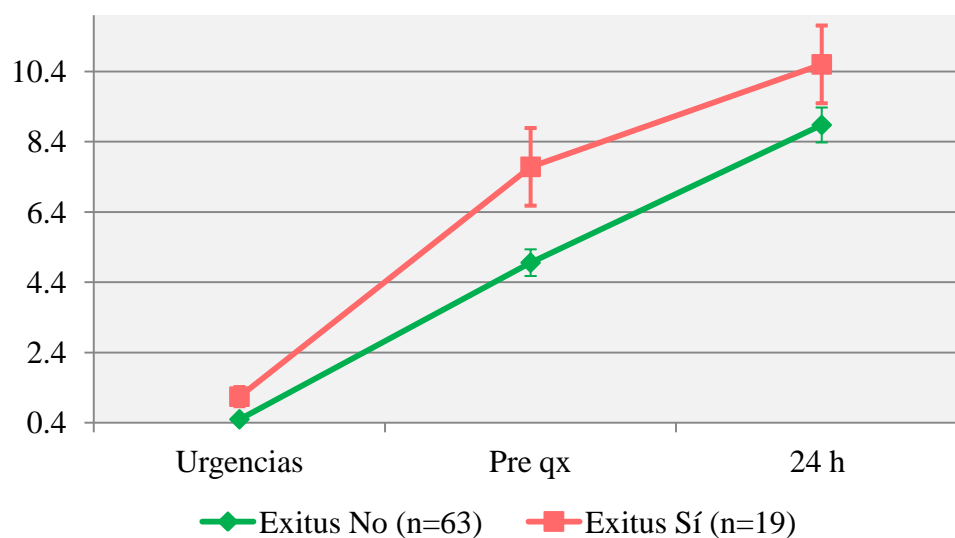


Figura 43. Niveles de PCR (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

RESULTADOS

- **Factor de necrosis tumoral- α (Fig. 44):** se encontraron cifras significativamente más elevadas de TNF- α en los tres momentos de medición analizados, siendo el comportamiento de las curvas entre los dos grupos de pacientes similar, con una elevación paulatina entre el ingreso y las 24h postoperatorias.

	TNF- α (pg/mL)					
	EXITUS NO (n=50)	EXITUS SÍ (n=11)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos	
URGENCIAS	8.60	13.57	0.005	0.615	0.847	
PRE QX	10.95	15.69	0.003			
24H POST	12.79	16.47	0.048			0.38

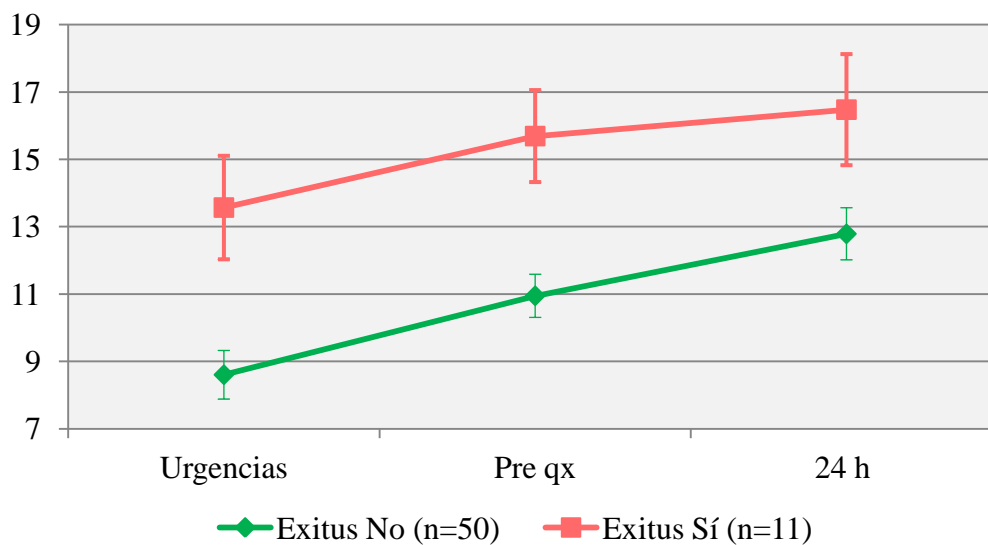


Figura 44. Niveles de TNF- α (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

- **Complemento C3 (Fig. 45):** aunque las curvas parecen muy diferentes solo se encuentran diferencias significativas en el cambio entre la urgencia y el preoperatorio, en el que los niveles del grupo que fallece descienden, el complemento continúa gastándose, lo que refleja mayor actividad inflamatoria, mientras que en los que sobreviven el C3 vuelve a alcanzar cifras circulantes elevadas.

	C3 (mg/dL)				
	EXITUS NO (n=53)	EXITUS SÍ (n=14)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2 2 vs 3
URGENCIAS	109.98	114.59	0.462	0.12	0.04
PRE QX	118.84	113.09	0.414		
24H POST	111.86	108.46	0.626		0.482

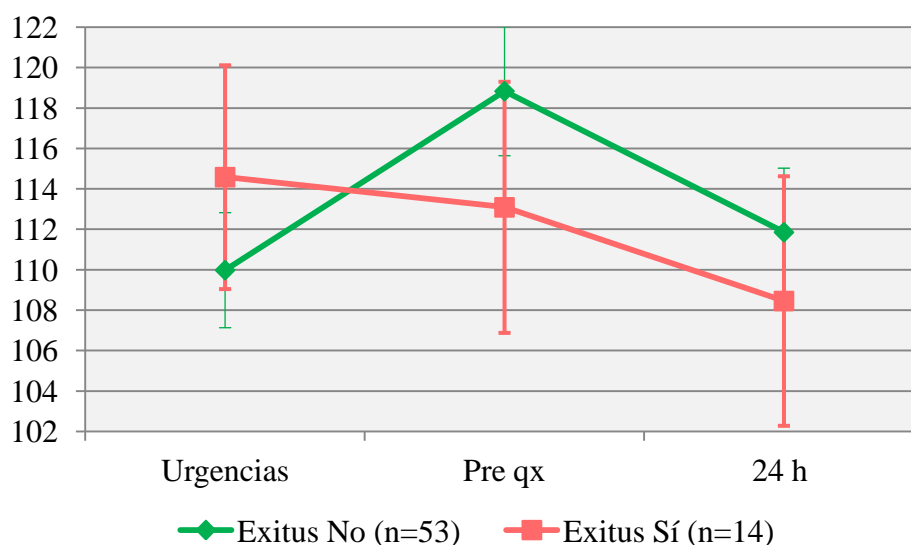


Figura 45. Niveles de C3 (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

RESULTADOS

- **Complemento C4 (Fig. 46):** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de C4, ni en las variaciones de estos entre los tres momentos de medición.

	C4 (mg/dL)					
	EXITUS NO (n=52)	EXITUS SÍ (n=14)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos	
URGENCIAS	24.70	29.25	0.15	0.811	0.91	
PRE QX	27.01	31.37	0.182			
24H POST	25.01	30.06	0.103			0.518

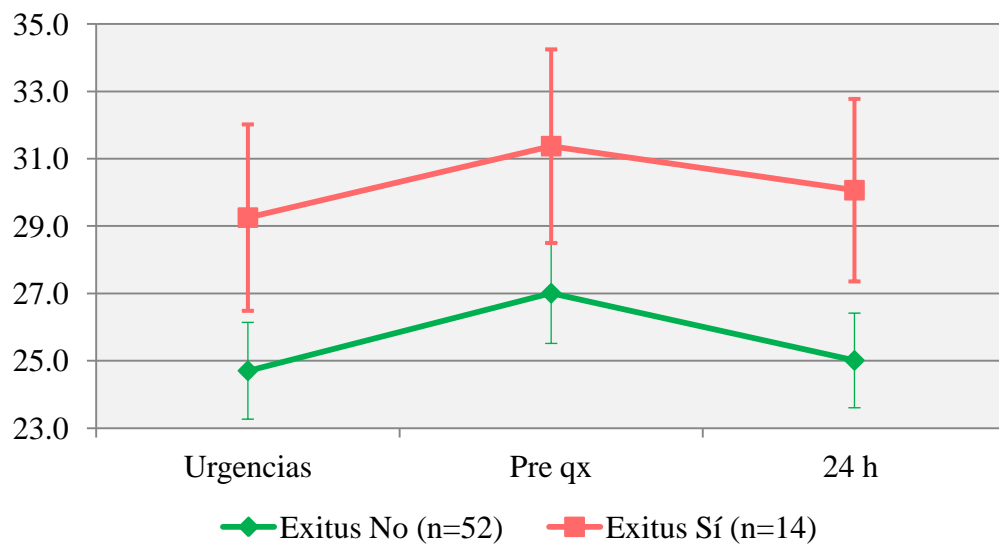


Figura 46. Niveles de C4 (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

- **Prealbúmina (Fig. 47):** se encontraron diferencias significativas en el momento preoperatorio, en el que el grupo de pacientes que falleció presentada cifras de prealbúmina inferiores respecto al grupo que sobrevivió. En ambos casos se observa un descenso paulatino en las cifras de prealbúmina entre el ingreso y el postoperatorio inmediato, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

	PREALBÚMINA (mg/dL)					
	EXITUS NO (n=58)	EXITUS SÍ (n=15)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2	2 vs 3
URGENCIAS	20.95	19.38	0.288	0.201	0.22	
PRE QX	17.14	13.52	0.022			
24H POST	15.13	12.89	0.119			0.103

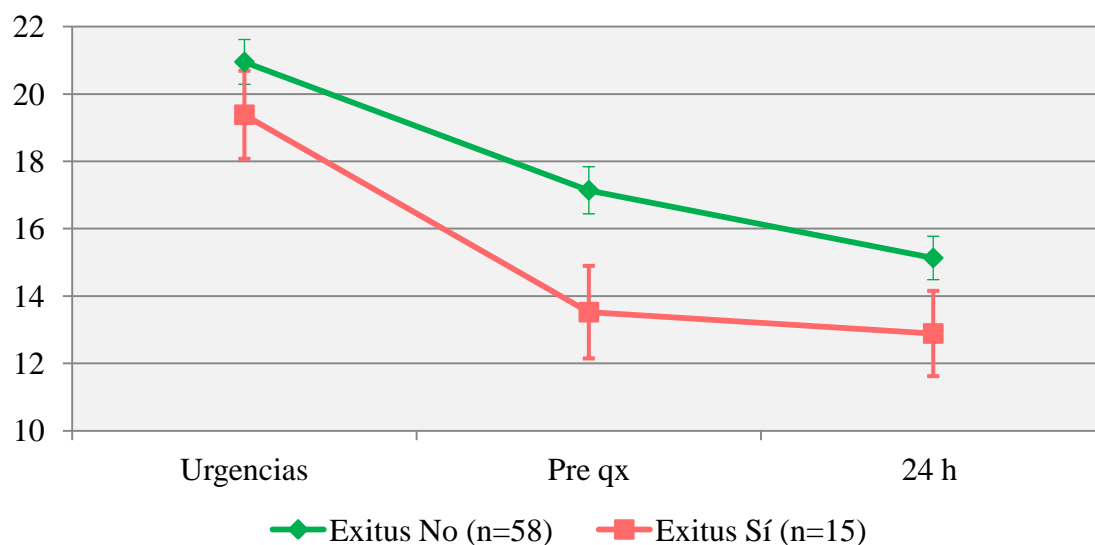


Figura 47. Niveles de prealbúmina (medianas) en los pacientes que fallecieron durante el primer año (rojo) y los que sobrevivieron (verde).

RESULTADOS

- **Interleuquina 10 (Tabla 6):** al encontrarse gran parte de las mediciones de la IL10 por debajo de 5pg/mL se decidió categorizar la variable entre niveles por encima o por debajo del límite de detección. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que falleció y el que no lo hizo.

		IL 10 CATEGORIZADA: ≤5 pg/mL (LÍMITE INFERIOR DETECCIÓN) VS >5				
		EXITUS NO (n=52)	EXITUS SÍ (n=11)	"p" en cada momento	"p" entre momentos	
					1 vs 2	2 vs 3
URGENCIAS	≤5	51,9%	36,4%	0.348	0.115	
	>5	48,1%	63,6%			
PRE QX	≤5	61,5%	63,6%	0.896		0.057
	>5	38,5%	36,4%			
24H POST	≤5	50%	45,5%	0.784		
	>5	50%	54,5%			

Tabla 6. Categorización de pacientes según los niveles de IL10, diferenciados entre mayor o menor a 5pg/mL, en los pacientes que fallecieron durante el primer año y los que sobrevivieron.

4.7 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA DURANTE EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA.

Al medir la **IL6** (Fig. 48) se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las 24h postcirugía, cuando los pacientes que posteriormente desarrollarían complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico tenían cifras de IL6 más elevadas.

	INTERLEUQUINA 6 (pg/mL)					
	NO (n=48)	SÍ (n=5)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2 2 vs 3	
URGENCIAS	40.36	49.14	NS	NS	NS	
PRE QX	21.35	30.42	NS			NS
24H POST	64.49	119.55	0.027			

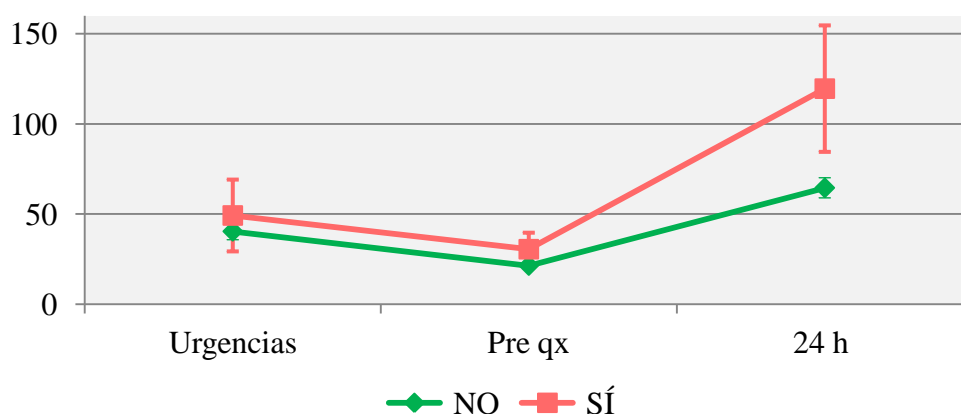


Figura 48. Niveles de IL6 (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

RESULTADOS

Al igual que con la IL6, los pacientes con complicaciones quirúrgicas tras el alta hospitalaria presentaban mayores cifras de **PCR** (Fig. 49) a las 24h de la cirugía.

	PCR (gr/dL)					
	NO (n=57)	SÍ (n=6)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2 2 vs 3	
URGENCIAS	0.50	0.42	NS	NS	NS	
PRE QX	4.79	6.85	NS			NS
24H POST	8.49	13.56	0.013			

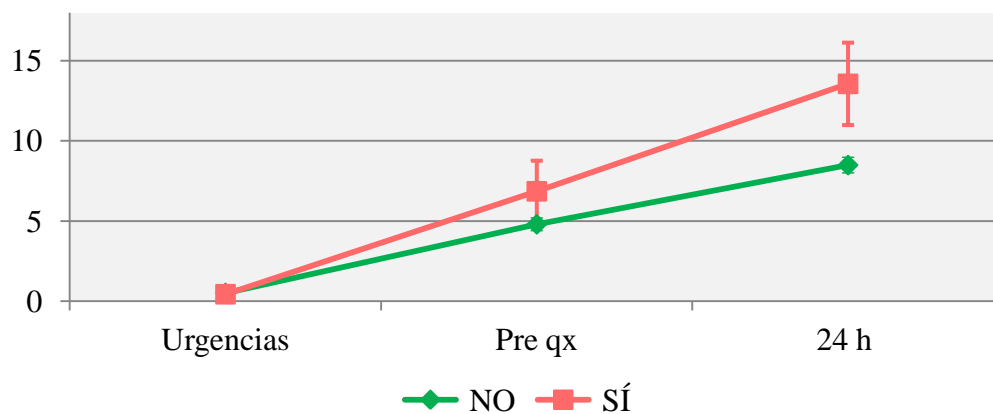


Figura 49. Niveles de PCR (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

La **IL10** (Fig. 50) se valoró de manera cuantitativa, y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el momento pre y postoperatorio, en el que los pacientes con complicaciones quirúrgicas posteriores presentaban cifras más elevadas respecto de los que no se complicaron.

	INTERLEUQUINA 10 (pg/mL)					
	NO (n=46)	SÍ (n=6)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2 2 vs 3	
URGENCIAS	7.46	7.31	NS	NS	NS	
PRE QX	5.54	8.00	0.003			NS
24H POST	5.95	8.44	0.009			

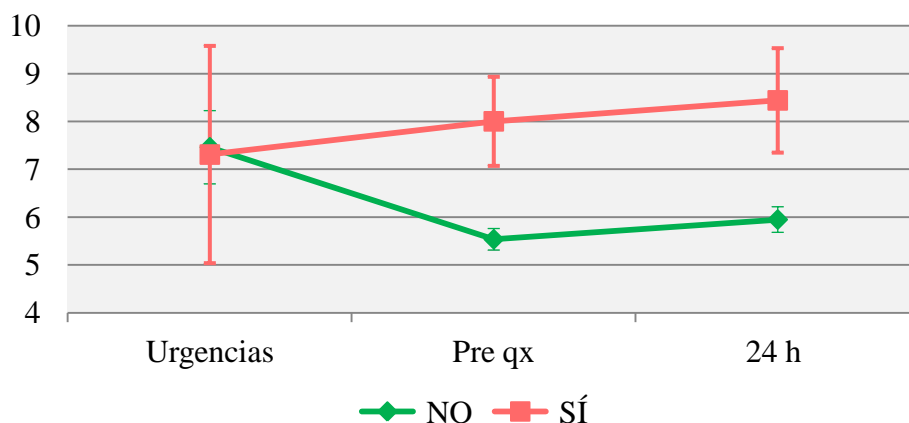


Figura 50. Niveles de IL10 (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

Al analizar el comportamiento del **TNF- α** (Fig. 51) se observó como en el grupo de pacientes con complicaciones posteriores se producía un aumento de sus cifras entre el ingreso en urgencias y el preoperatorio, de manera significativamente diferente al grupo que no se complicó, sin embargo no se encontraron diferencias en los niveles en cada momento.

	TNF- α					
	NO (n=44)	SÍ (n=6)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos	
					1 vs 2	2 vs 3
URGENCIAS	8.57	8.82	NS	NS	0.045	
PRE QX	10.62	13.37	NS			
24H POST	12.47	15.14	NS			NS

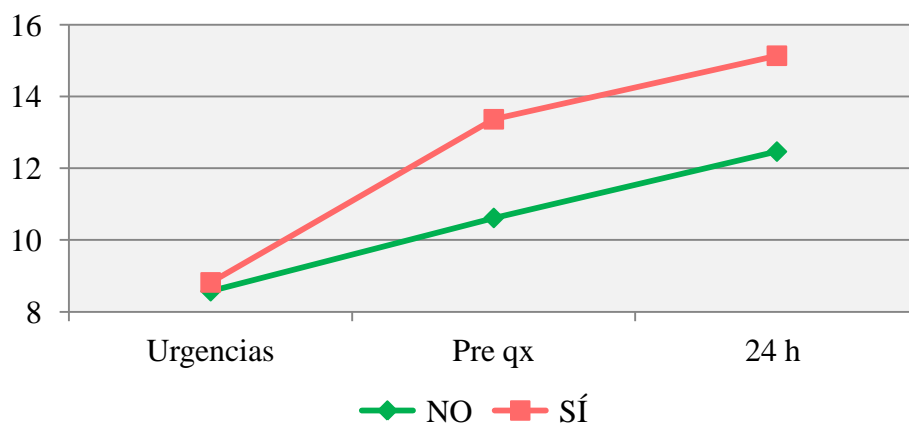
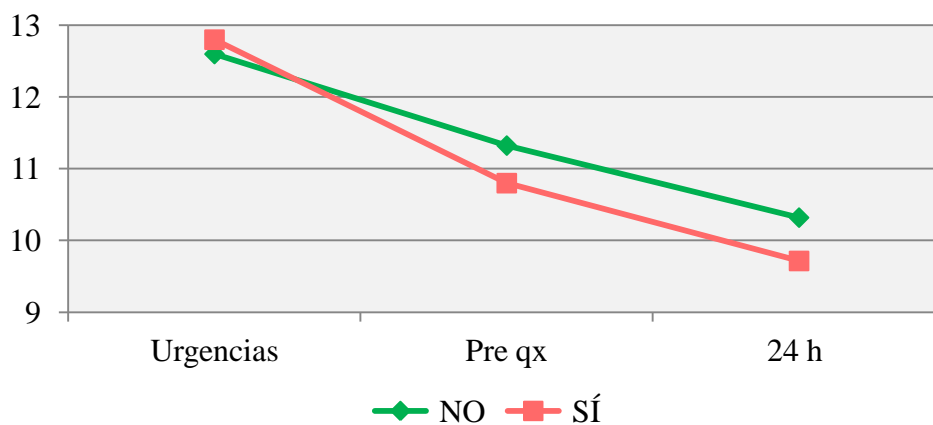


Figura 51. Niveles de TNF- α (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

RESULTADOS

No se encontraron diferencias en las curvas de hemoglobina, interleuquina 8, C3, C4 y prealbúmina (Figs. 52, 53, 54), entre los pacientes que presentaron algún tipo de complicación durante el primer año y los que no.

	HEMOGLOBINA (gr/dL)					
	NO (n=76)	SÍ (n=13)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos	
					1 vs 2	2 vs 3
URGENCIAS	12.60	12.80	NS			
PRE QX	11.32	10.80				
24H POST	10.32	9.72				



	INTERLEUQUINA 8 (pg/mL)					
	NO (n=49)	SÍ (n=6)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos	
					1 vs 2	2 vs 3
URGENCIAS	9.42	9.97	NS			
PRE QX	13.82	20.09				
24H POST	19.31	19.18				

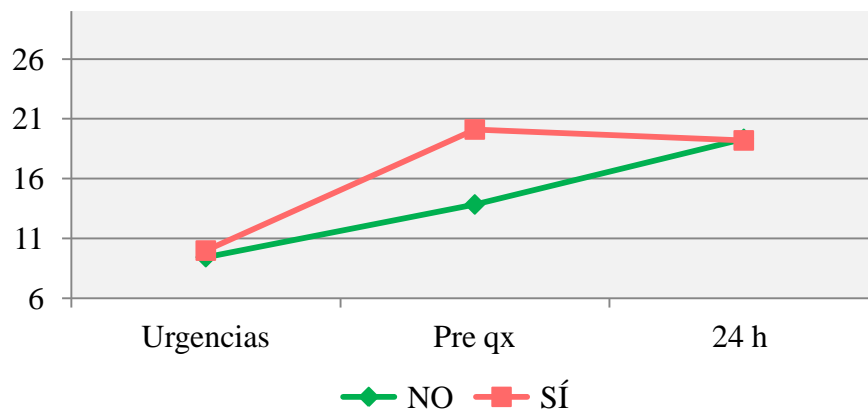
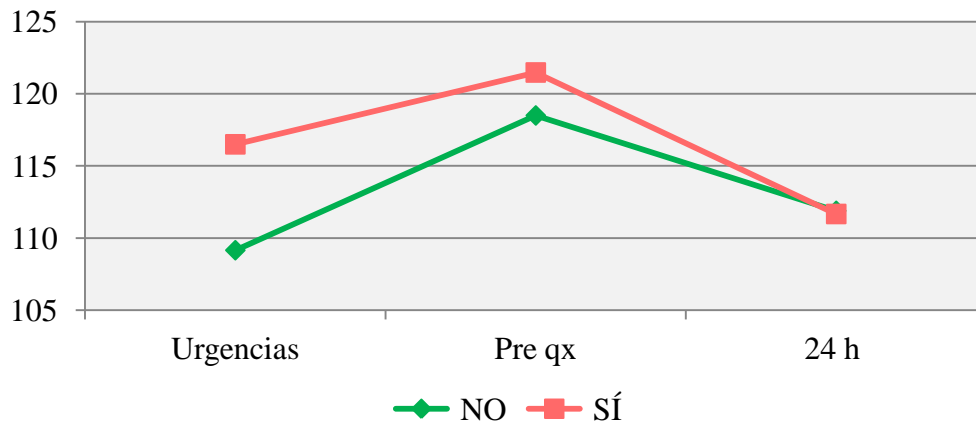


Figura 52. Niveles de hemoglobina e IL8 (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

	C3 (mg/dL)				
	NO (n=47)	SÍ (n=6)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos
					1 vs 2 2 vs 3
URGENCIAS	109.15	116.50	NS		
PRE QX	118.50	121.48			
24H POST	111.89	111.67			



	C4 (mg/dL)				
	NO (n=46)	SÍ (n=6)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos
					1 vs 2 2 vs 3
URGENCIAS	24.14	12.60	NS		
PRE QX	26.49	11.32			
24H POST	24.60	10.32			

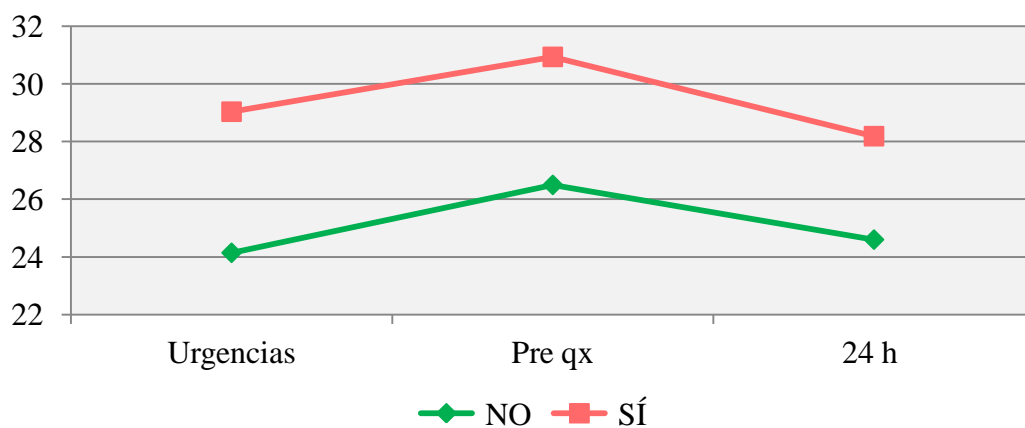


Figura 53 Niveles de C3 y C4 (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

RESULTADOS

	Prealbúmina (mg/dL)				
	NO (n=52)	SÍ (n=6)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2 2 vs 3
URGENCIAS	20.72	22.95	NS		
PRE QX	16.99	18.45			
24H POST	15.19	14.58			

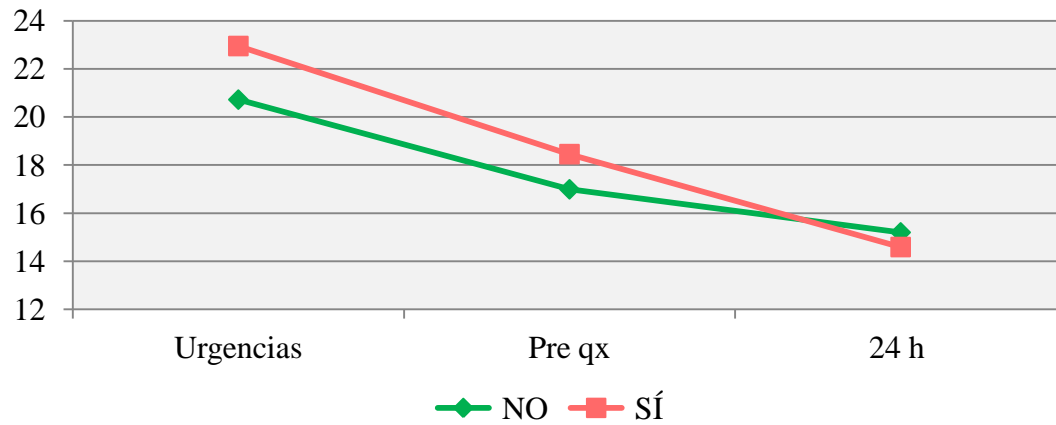


Figura 54. Niveles de prealbúmina (medianas) en los pacientes con complicaciones relacionadas con la cirugía durante el primer año (rojo) y los que no las tuvieron (verde).

4.8 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN LA NECESIDAD DE REINTERVENCIÓN DE LA FRACTURA DURANTE EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA.

Al analizar el comportamiento de los marcadores según la aparición de complicaciones a nivel de la fractura que requirieron algún tipo de reintervención tras el alta hospitalaria, encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de **hemoglobina** y de **IL10**.

En el caso de la **hemoglobina** (Fig. 55), aunque no se hallaron diferencias en los niveles en cada uno de los momentos, sí que se encontró que los pacientes con necesidad de reintervención posterior tuvieron un descenso de la hemoglobina entre el ingreso y la cirugía más acentuado que aquellos que no requirieron posteriormente una nueva intervención.

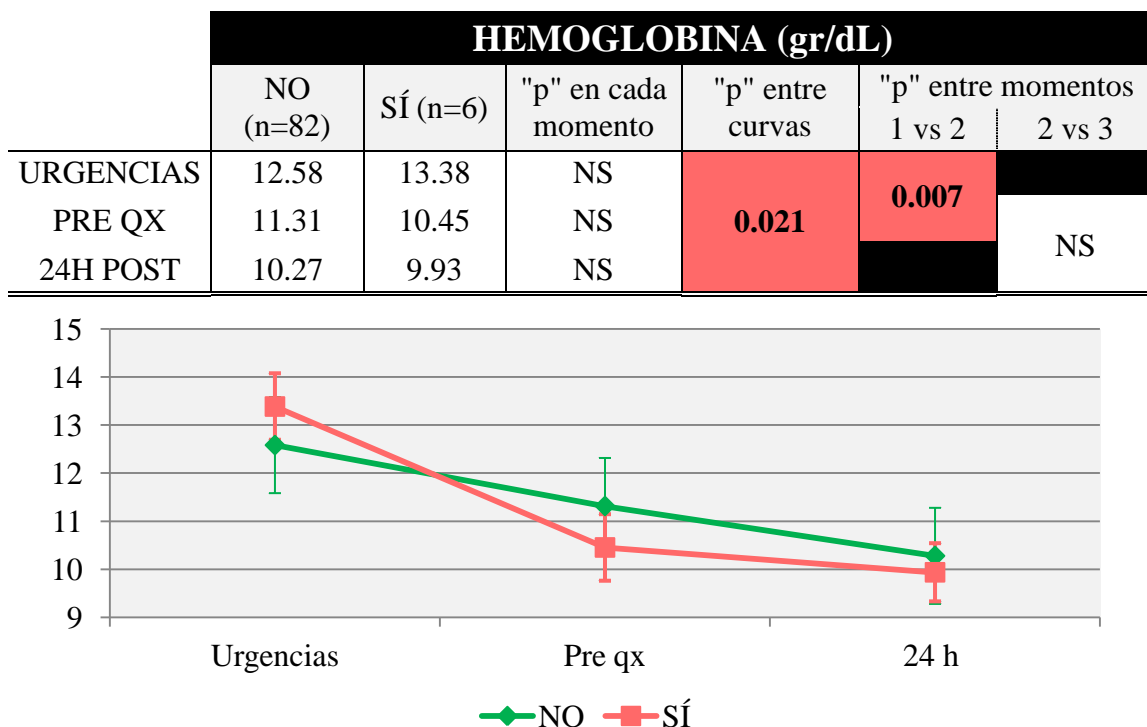


Figura 55. Niveles de hemoglobina (medianas) en los pacientes con necesidad de reintervención de la fractura durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

RESULTADOS

La **IL10** (Fig. 56) mostró niveles más elevados de forma estadísticamente significativa en el momento de la cirugía y en el postoperatorio entre los pacientes que posteriormente requirieron reintervención respecto a los que no. Se observa una curva ascendente en el grupo de sí reintervención y descendente en el que no hubo que volver a operar, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

	INTERLEUQUINA 10 (pg/mL)					
	NO (n=48)	SÍ (n=3)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2 2 vs 3	
URGENCIAS	7.37	9.89	NS	NS	NS	
PRE QX	5.51	10.82	<0.0001			
24H POST	5.91	11.63	<0.0001			NS

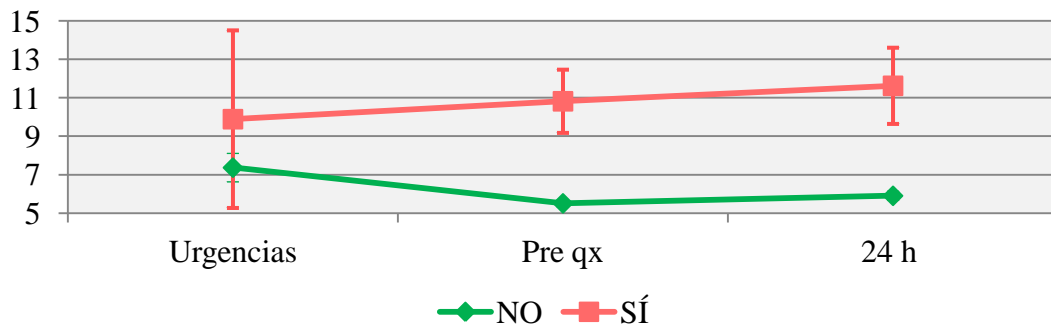
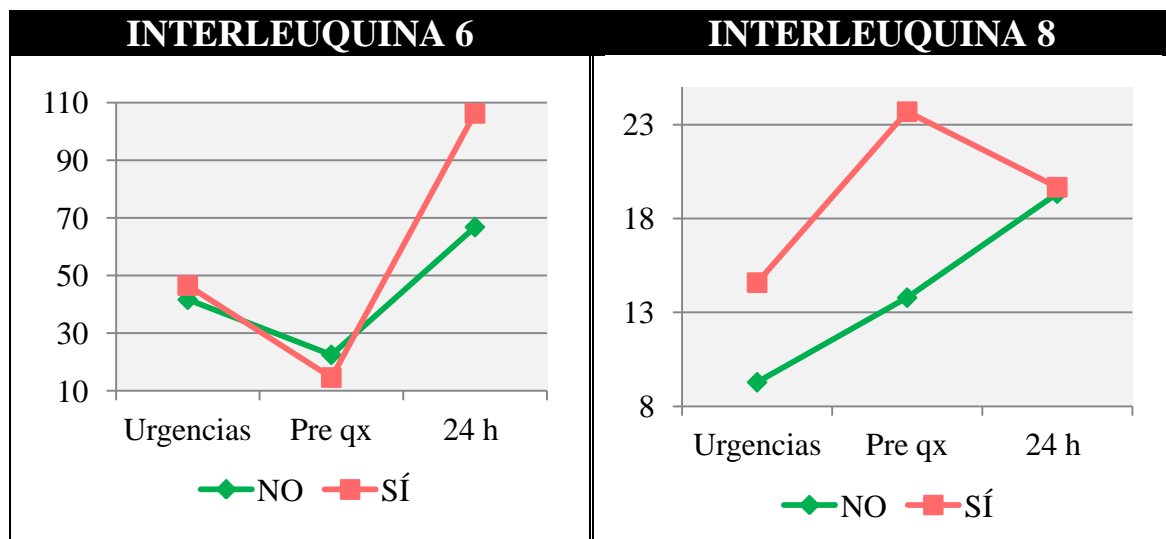


Figura 56. Niveles de hemoglobina (medianas) en los pacientes con necesidad de reintervención de la fractura durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles del resto de marcadores analizados (Fig. 57).



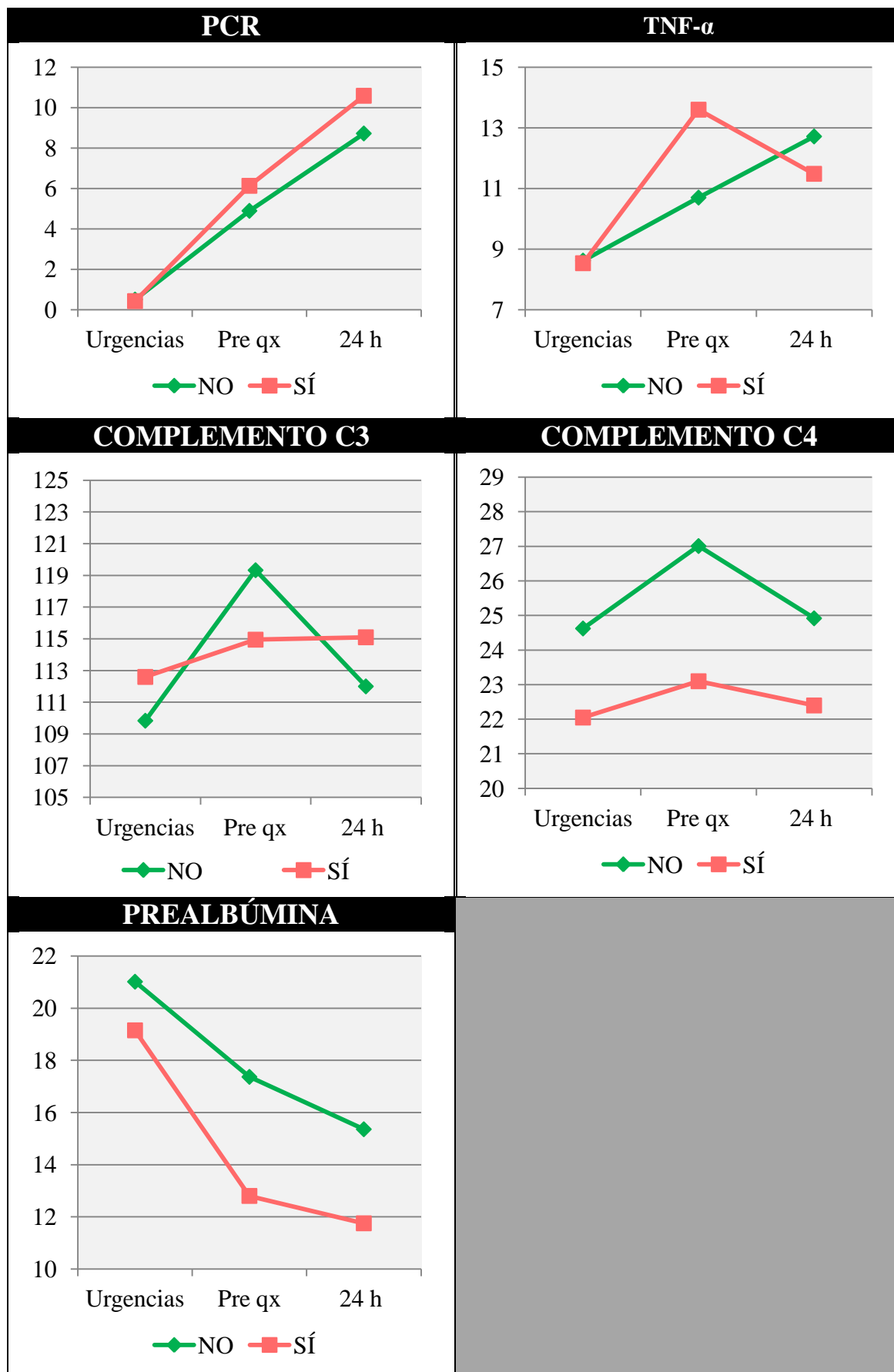


Figura 57. Niveles de IL6, IL8, PCR, TNF- α , C3, C4 y prealbúmina (medianas) en los pacientes con necesidad de reintervención de la fractura durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

4.9 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN LA APARICIÓN DE ALGÚN TIPO DE INFECCIÓN AJENA AL SITIO QUIRÚRGICO EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA.

Se determinaron los niveles de los marcadores inflamatorios según la aparición de infección no relacionada con la cirugía tras el alta hospitalaria, hallándose diferencias estadísticamente significativas exclusivamente en las cifras del **complemento C3** (Fig. 58). Se observó que los pacientes que sufrieron alguna infección durante el primer año presentaron desde el ingreso hasta las 24h tras la cirugía un descenso en las cifras de C3, mientras que los pacientes que no presentaron infección incrementaron los niveles de complemento entre el ingreso y la cirugía.

	C3 (mg/dL)					
	NO (n=49)	SÍ (n=4)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2	2 vs 3
URGENCIAS	109.81	107.75	NS	0.025	0.023	NS
PRE QX	120.33	99.35	NS			
24H POST	113.41	86.20	0.015			

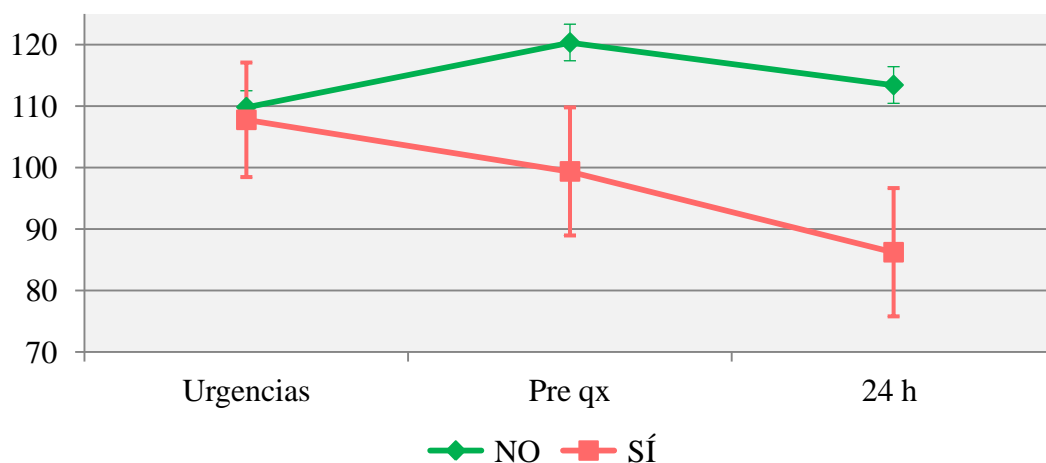
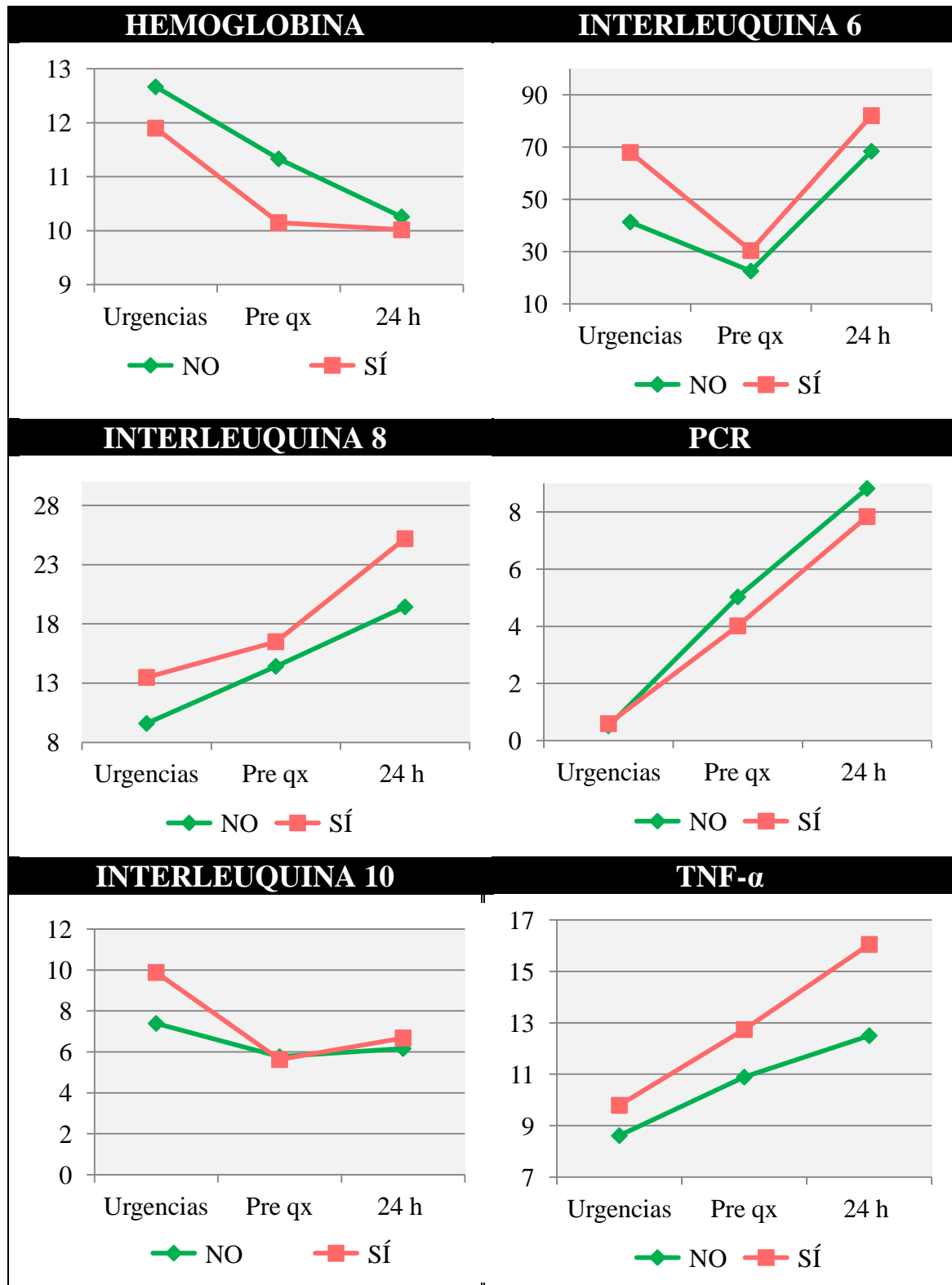


Figura 58. Niveles de C3 (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles del resto de marcadores analizados (Fig. 59).



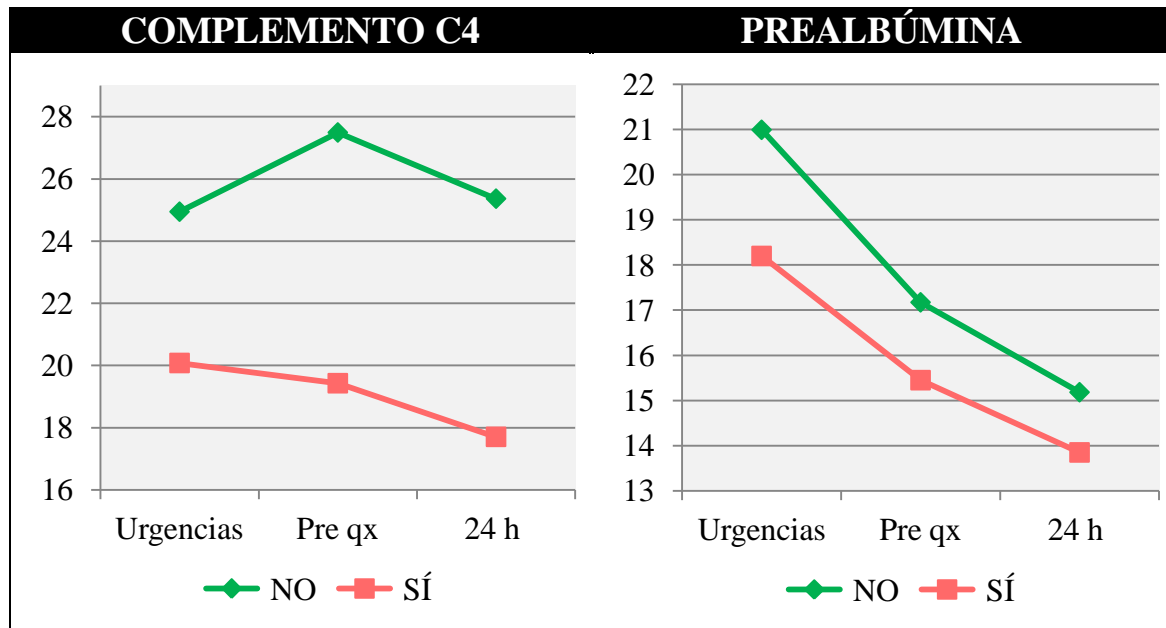


Figura 59. Niveles de hemoglobina, IL6, IL8, PCR, TNF- α , IL10, C4 y prealbúmina (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

4.10 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE MARCADORES INFLAMATORIOS SEGÚN LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES MÉDICAS NO RELACIONADAS CON LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA DURANTE EL PRIMER AÑO DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA.

Se analizaron los niveles de los marcadores inflamatorios según la aparición de cualquier complicación médica que no tuviera relación directa con la cirugía, durante el primer año. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con complicaciones y el grupo que no las tuvo al analizar los niveles de la **IL6**, **TNF- α** y **C3**.

En el caso de la **IL6** (Fig. 60) se observaron niveles más elevados en el postoperatorio entre el grupo de pacientes que posteriormente desarrollaría complicaciones médicas.

	INTERLEUQUINA 6 (pg/mL)					
	NO (n=27)	SÍ (n=29)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2	2 vs 3
URGENCIAS	35.83	55.15	0.036	NS	NS	
PRE QX	20.31	27.41	NS			
24H POST	60.25	79.00	NS		NS	

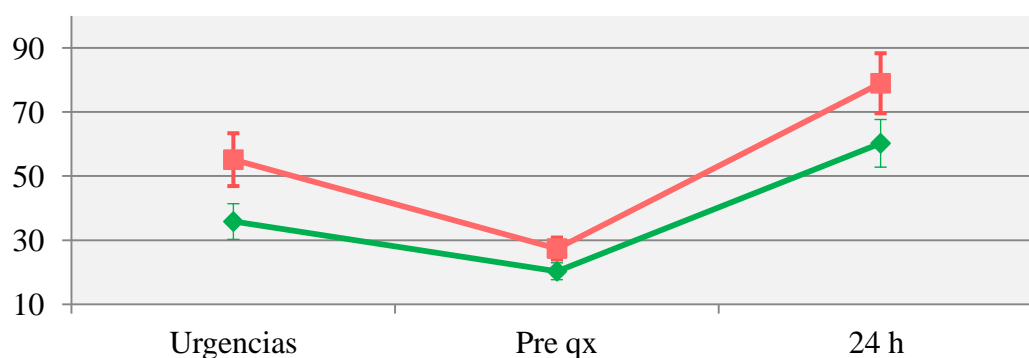


Figura 60. Niveles de IL6 (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

RESULTADOS

Al analizar el **TNF- α** (Fig. 61) se observó que el grupo con complicaciones médicas el primer año tenía niveles más elevados en el momento del ingreso por urgencias.

	TNF- α					
	NO (n=25)	SÍ (n=27)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2	"p" entre momentos 2 vs 3
URGENCIAS	7.64	9.97	0.008	NS	NS	
PRE QX	10.03	12.20	NS			NS
24H POST	11.91	13.58	NS			

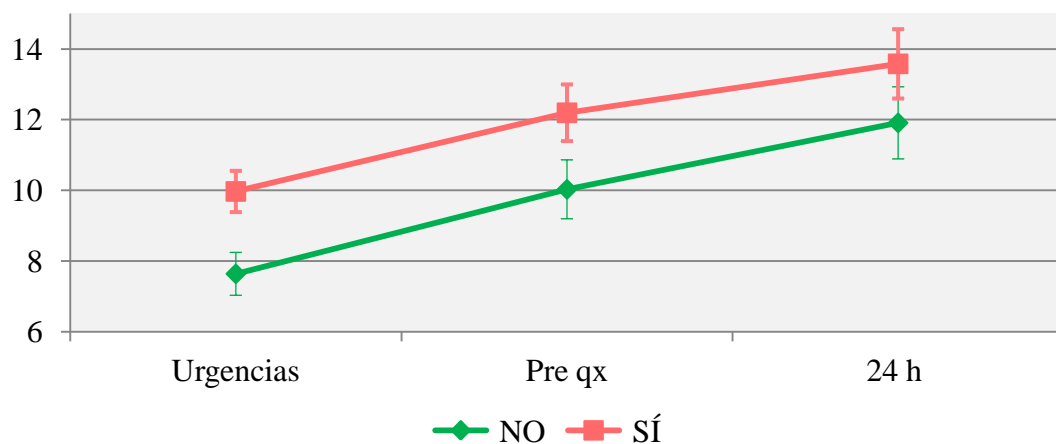


Figura 61. Niveles de C3 (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

En el caso del **Complemento C3** (Fig. 62), los pacientes con complicaciones médicas tenían niveles circulantes más bajos, de manera estadísticamente significativa respecto del grupo sin complicaciones posteriores, en el momento de la cirugía y en el postoperatorio inmediato.

	C3					
	NO (n=27)	SÍ (n=28)	"p" en cada momento	"p" entre curvas	"p" entre momentos 1 vs 2	"p" entre momentos 2 vs 3
URGENCIAS	114.04	105.88	NS	NS	NS	
PRE QX	124.60	111.88	0.025			NS
24H POST	117.34	104.20	0.024			

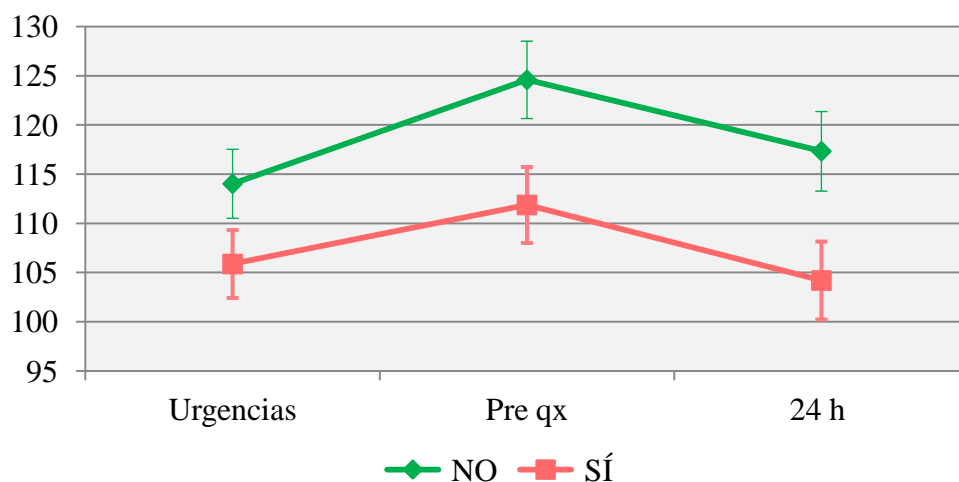
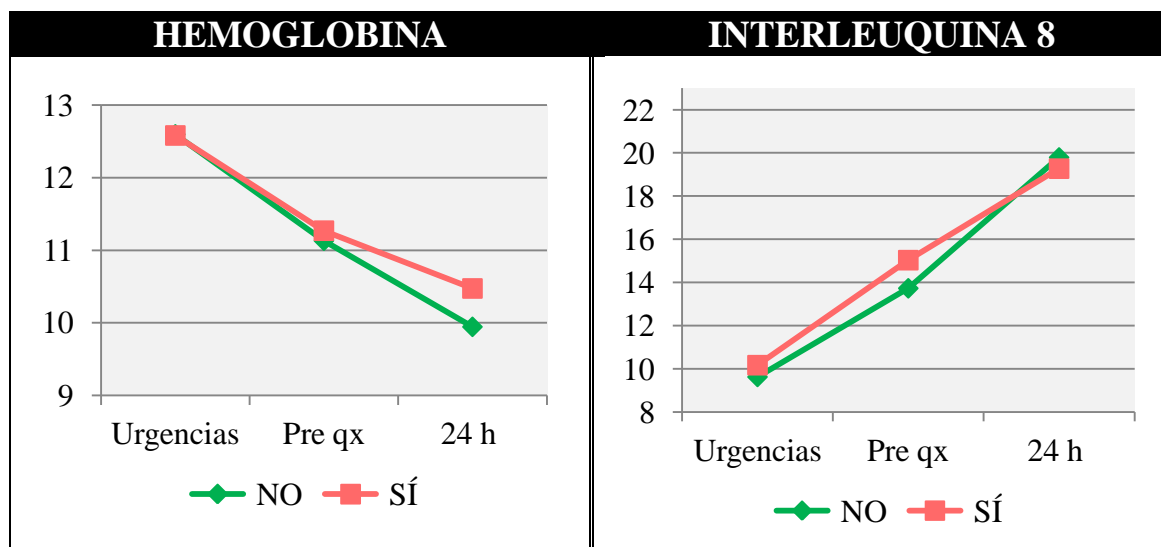


Figura 62. Niveles de C3 (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles del resto de marcadores analizados (Fig. 63).



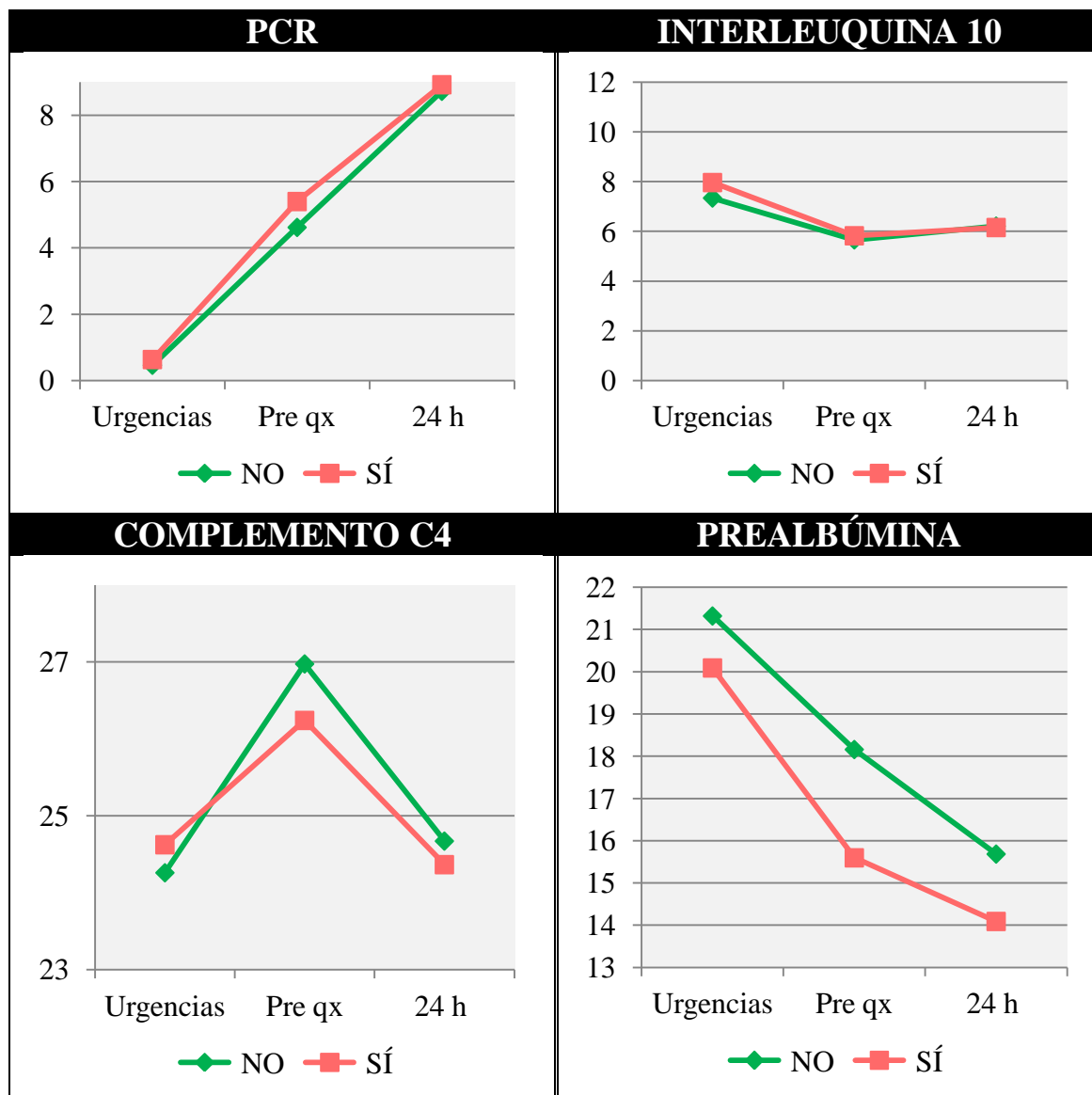


Figura 63. Niveles de hemoglobina, IL8, PCR, IL10, C4 y prealbúmina (medianas) en los pacientes con algún tipo de infección ajena al sitio quirúrgico durante el primer año (rojo) y los que no la tuvieron (verde).

4.11 DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE LA MORTALIDAD DURANTE EL PRIMER AÑO TRAS EL ALTA DE UNA FRACTURA PERTROCANTÉREA DE CADERA TRATADA QUIRÚRGICAMENTE.

Se desarrolló un modelo predictivo de mortalidad durante el primer año con datos analíticos y clínicos que se pueden obtener en el momento del diagnóstico en urgencias de una fractura pertrocantérea de cadera.

- Inicialmente se seleccionó que **marcadores inflamatorios** podían ser más útiles para el modelo (analizándose las mediciones realizadas en urgencias). Para ello se establece un nivel de **significación estadística de $p < 0.1$** , siendo válidos para el posterior desarrollo aquellos marcadores que alcancen ese nivel. De esta manera se seleccionaron para el modelo la **hemoglobina**, el **TNF- α** , la **prealbúmina**, la **PCR** y las **IL6** y **8** (Tabla 7):

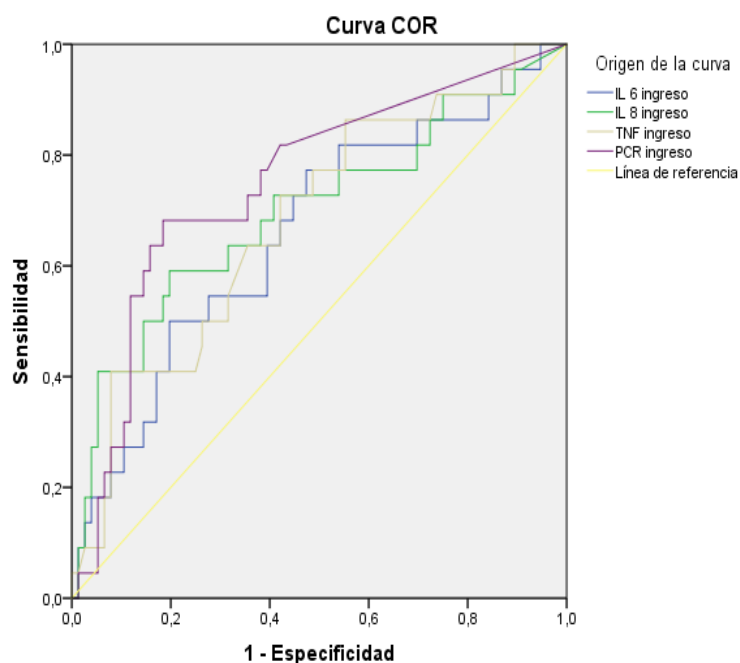
	Exitus 12 meses (N=119)	n	Media	Desviación estándar	p
Hemoglobina	No	93	12.63	1.69	.001
	Si	25	11.39	1.60	
TNF- α	No	83	9.46	3.83	.004
	Si	22	12.94	7.84	
C3	No	83	111.48	18.58	.398
	Si	24	107.49	25.48	
C4	No	82	25.11	9.00	.286
	Si	24	27.62	13.18	
Prealbúmina	No	87	21.22	4.91	.015
	Si	23	18.32	5.39	
PCR	No	91	0.52	2.63	<0.0001
	Si	25	1.04	2.73	
IL6	No	85	39.14	2.25	.061
	Si	25	54.29	2.18	
IL8	No	87	10.26	1.73	.007
	Si	24	15.41	1.97	
IL10	No	86	5.21	0.22	.765
	Si	24	6.13	2.34	

Tabla 7. Valores de los distintos marcadores analizados y su significación estadística entre los fallecidos o no durante el primer año.

RESULTADOS

- Se establecieron los mejores **puntos de corte** de la IL6, IL 8, TNF- α y PCR, pues estos eran los marcadores que habían demostrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de exitus al año y el de supervivientes en el momento del ingreso (véase previamente). Para ello se crearon, primero una curva COR en conjunto (todos los marcadores vs mortalidad) (**Fig. 64**), y a continuación curvas COR para cada uno de los marcadores por separado (cada marcador vs mortalidad) (**Figs. 65, 66, 67, 68**). Se seleccionó esta metodología por el cambio de la n según se hiciera en conjunto o individualmente.

Área bajo la curva					
Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
IL 6 ingreso	.661	.068	.022	.528	.794
IL 8 ingreso	.698	.071	.005	.559	.836
TNF ingreso	.683	.065	.009	.555	.810
PCR ingreso	.749	.061	.000	.629	.869



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 64. Área bajo la curva de los niveles al ingreso de IL6, IL8, TNF y PCR para determinar la mortalidad durante el primer año.

- En conjunto los 4 marcadores inflamatorios alcanzaron el nivel de significación estadística necesario por lo que se pasó a establecer el punto de corte más adecuado para utilizar la variable de forma dicotómica (**Figs. 65, 66, 67, 68**):

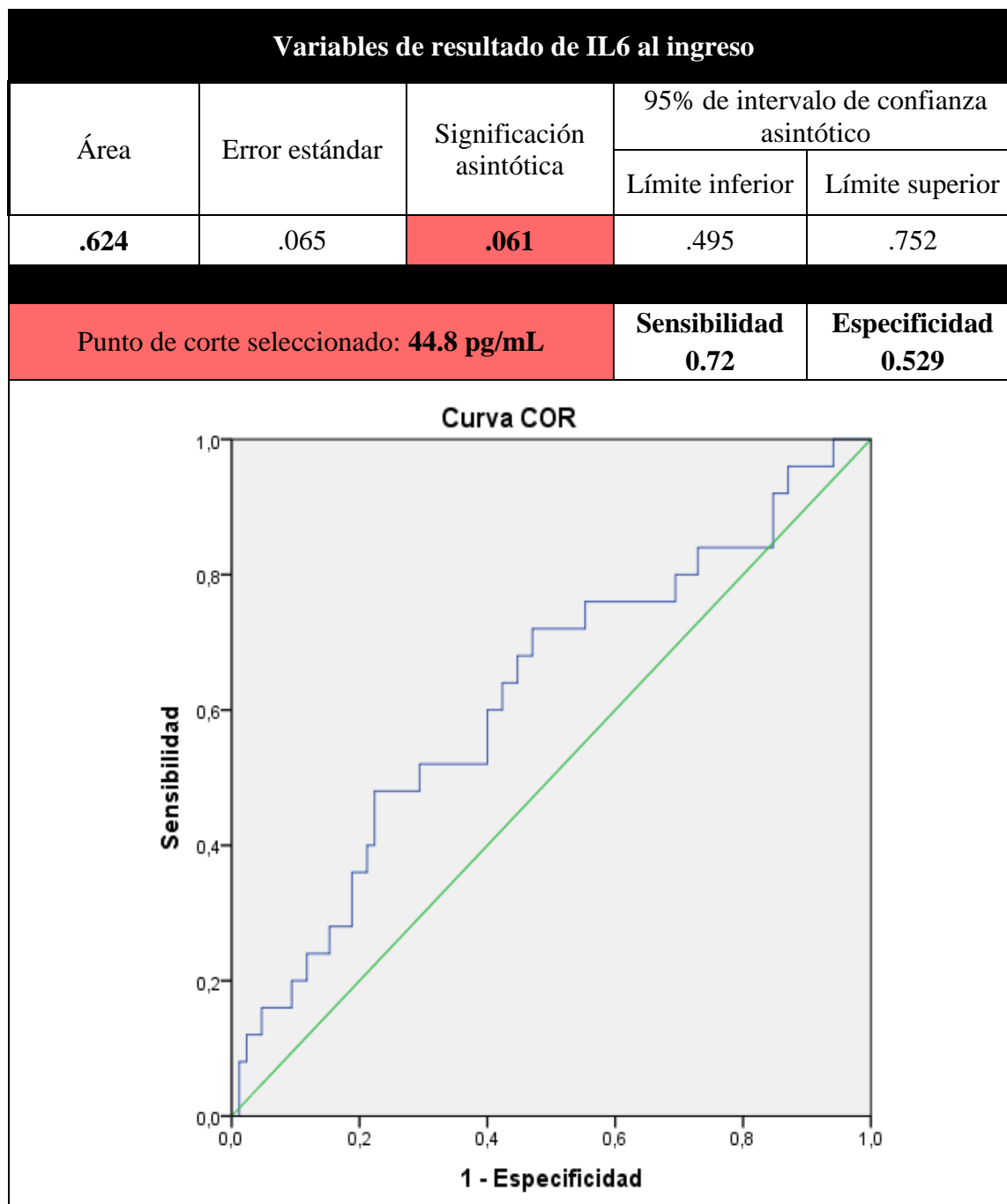


Figura 65. Área bajo la curva de los niveles al ingreso de IL6 para determinar la mortalidad durante el primer año.

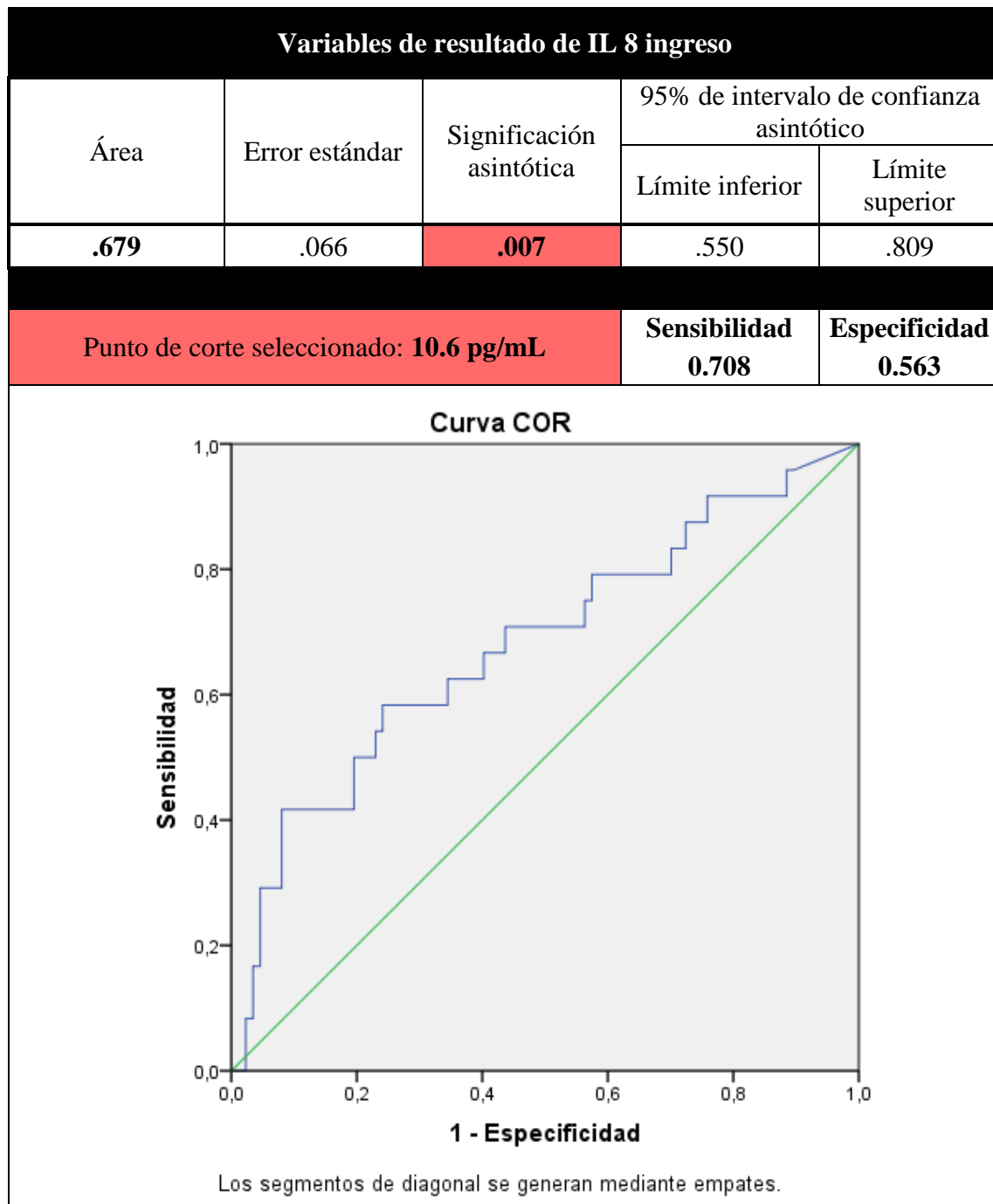


Figura 66. Área bajo la curva de los niveles al ingreso de IL8 para determinar la mortalidad durante el primer año.

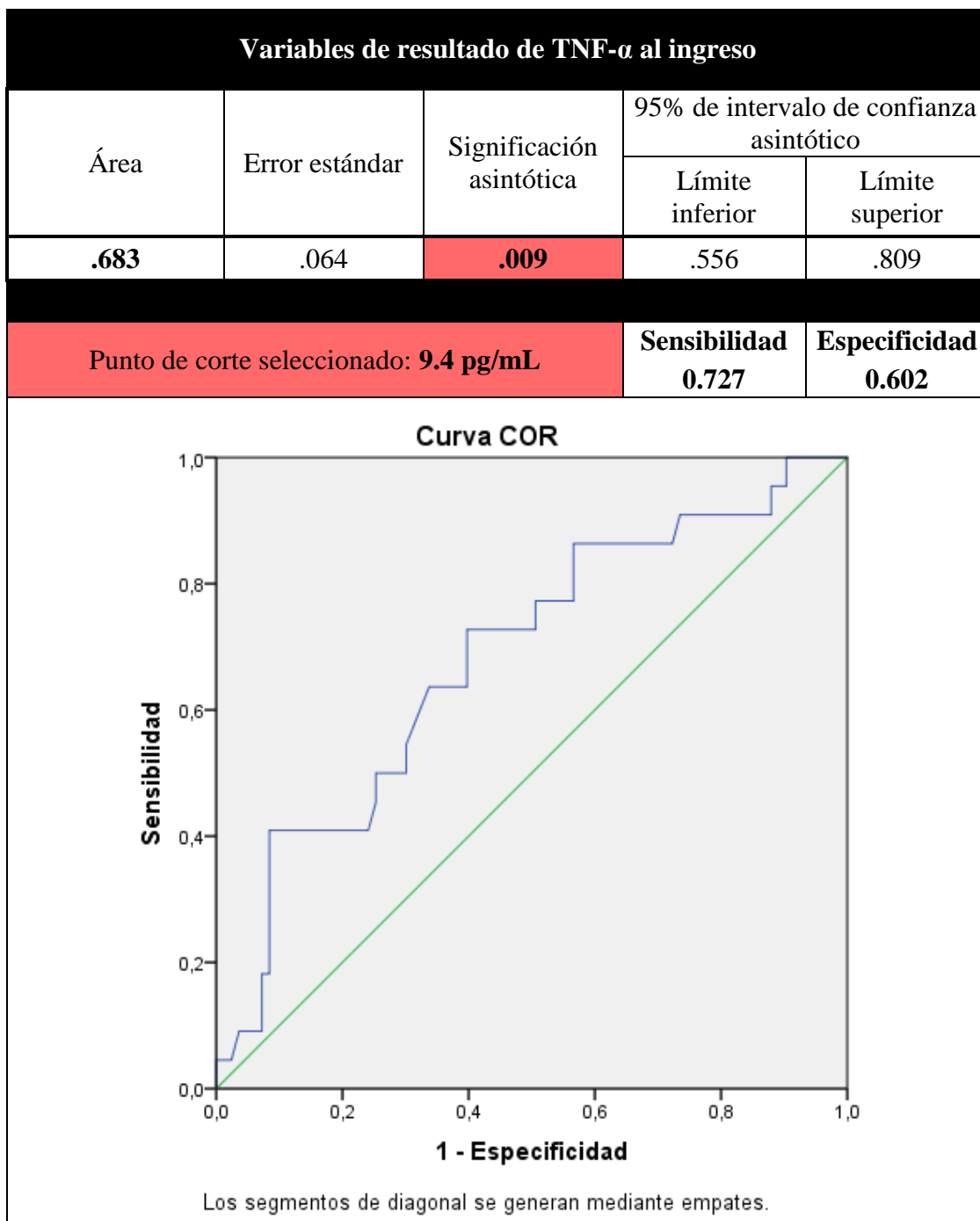


Figura 67. Área bajo la curva de los niveles al ingreso de TNF- α para determinar la mortalidad durante el primer año.

RESULTADOS

Para la PCR (Fig. 68) se estableció el punto de corte en 0,5 mg/dL, por ser este un punto de corte ya definido clínicamente como significativo.

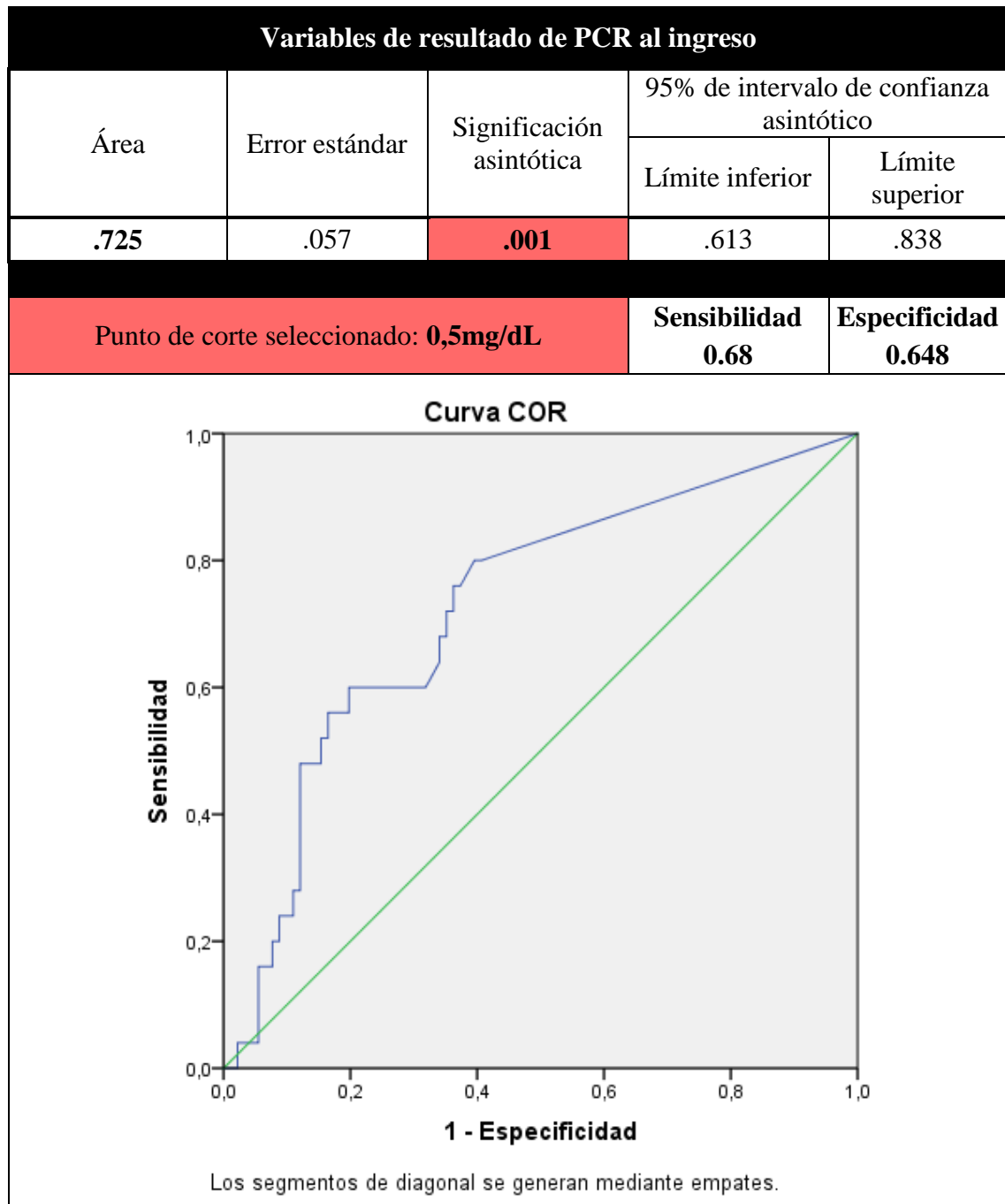


Figura 68. Área bajo la curva de los niveles al ingreso de PCR para determinar la mortalidad durante el primer año.

- Empleando los marcadores con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad al año y con AUC igualmente significativas (para el modelo el nivel de significación se establece en $p < 0.1$) se desarrolla un modelo inicial por pasos para establecer que marcadores son los mejores para introducirlos al modelo global (**Tabla 8**).

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	IL_6_44.8	1.143	.589	3.767	1	.052	3.135	.989	9.939
	IL_8_10.6	.777	.594	1.709	1	.191	2.174	.679	6.966
	TNF_1_9.35	.781	.583	1.794	1	.180	2.184	.696	6.850
	PCR.1_0.50	.998	.591	2.853	1	.091	2.712	.852	8.630
	Constante	-3.406	.706	23.291	1	.000	.033		
Paso 2	IL_6_44.8	1.188	.585	4.130	1	.042	3.282	1.043	10.326
	TNF_1_9.35	.913	.572	2.544	1	.111	2.491	.811	7.649
	PCR.1_0.50	1.215	.568	4.580	1	.032	3.369	1.108	10.249
	Constante	-3.192	.675	22.370	1	.000	.041		
Paso 3	IL_6_44.8	1.238	.577	4.603	1	.032	3.450	1.113	10.695
	PCR.1_0.50	1.446	.547	6.976	1	.008	4.245	1.452	12.413
	Constante	-2.822	.602	21.942	1	.000	.059		

Tabla 8. Pasos del modelo de predicción de mortalidad al año empleando solo los marcadores inflamatorios al ingreso. Se observa como quedan en el modelo la IL6 y la PCR

Utilizando esta metodología se va eliminando la variable no significativa con menos peso en el modelo (Exp(B)), de manera escalonada hasta que solo queden **variables significativas** ($p < 0.1$). De esta forma los dos marcadores más útiles para la creación de un modelo fueron la **IL6** con un punto de corte de **44.8 pg/mL** y la **PCR** con un punto de corte de **0,5 mg/dL**.

- Posteriormente se valoraron **variables cualitativas** que pudieran ser útiles, siendo válidas para el modelo la **deambulación previa** a la caída, la **actividad**

RESULTADOS

física previa, el **lugar de la caída**, el antecedente de **insuficiencia cardiaca** congestiva, el **ASA** valorada de forma dicotómica en **I-II o \geq III**, la **edad** dividida entre mayores o menores a **85 años** y el **Barthel** valorado como igual o mayor a **60**, o menor a esta cifra, pues se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**$p < 0.1$**) entre el grupo que sobrevivió y el que no.

Se valoraron aunque no cumplían la significación requerida para entrar al modelo las siguientes variables: sexo, tipo de fractura según clasificación AO, IMC categorizado, antecedentes de DM, DL, deterioro cognitivo valorado como sí / no, diagnóstico de Alzheimer e insuficiencia renal crónica.

De las **variables** que sí cumplían el nivel de $p < 0.1$ se seleccionaron las que eran **más objetivas y fácilmente valorables en el contexto de la urgencia**, seleccionándose para su uso posterior la **edad** con el punto de corte en **85 años**, el **ASA** dicotómica (**I-II / III-IV**) y el índice de **Barthel** dicotómico (**<60 / ≥ 60**) (**Tablas 9**).

ASA (dicotómica)

			Exitus_12_meses		Total	p
			No	Si		
ASA (dicotómica)	I – II	Recuento	50	5	55	0.003
		% dentro de ASA	90.9%	9.1%	100%	
	III - IV	Recuento	44	20	64	
		% dentro de ASA	68.8%	31.3%	100%	
Total		Recuento	94	25	119	
		% dentro de ASA	79.0%	21.0%	100%	

BARTHEL (dicotómica)

			Exitus_12_meses		Total	p
			No	Si		
BARTHEL (dicotómica)	≥ 60	Recuento	86	16	102	<0.0001
		% dentro de BARTHEL	84.3%	15.7%	100%	

<60	Recuento % dentro de BARTHEL	8 47.1%	9 52.9%	17 100%	
Total	Recuento % dentro de BARTHEL	94 79.0%	25 21.0%	119 100%	

EDAD 85 años

		Exitus_12_meses		Total	p
		No	Si		
EDAD 85	≤85 Recuento % dentro de EDAD	50 89.3%	6 10.7%	56 100%	.009
	>85 Recuento % dentro de EDAD	45 70.3%	19 29.7%	64 100%	
Total	Recuento % dentro de EDAD	95 79.2%	25 20.8%	120 100%	

Tabla 9. Porcentaje de pacientes según la división dicotómica del ASA, del índice de Barthel y de la edad, según su relación con la mortalidad al año.

- Se incorporó también al modelo la hemoglobina con un punto de corte de 10 g/dL, por haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de exitus y el de supervivientes en sus niveles al ingreso.
- Una vez decididos los marcadores más útiles, IL6 y PCR, la hemoglobina y las variables cualitativas significativas más adecuadas se desarrolló el modelo predictivo.

En el primer paso del modelo la variable no significativa con menos peso es la IL6 ($\text{Exp(B)}=2.146$, frente al ASA con una $\text{Exp(B)}=2.568$), por lo que queda fuera del modelo, siendo en el Paso 2 todas las variables estadísticamente significativas, quedando por tanto definido el modelo (Tabla 10).

RESULTADOS

Variables en la ecuación													
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)		Logaritmo de la verosimilitud de modelo	Cambio en el logaritmo de la verosimilitud - 2	gl	Sig. del cambio
								Inferior	Superior				
Paso 1	IL6_44.8	.764	.590	1.676	1	.195	2.146	.675	6.819	-42.750	1.733	1	.188
	PCR_0.50	1.048	.576	3.313	1	.069	2.851	.923	8.807	-43.599	3.431	1	.064
	EDAD_85	1.076	.596	3.264	1	.071	2.934	.913	9.429	-43.623	3.479	1	.062
	ASA_III_IV	.943	.617	2.336	1	.126	2.568	.766	8.606	-43.104	2.442	1	.118
	BARTHEL_60	1.559	.676	5.319	1	.021	4.754	1.264	17.881	-44.600	5.433	1	.020
	HB_10	1.921	.924	4.324	1	.038	6.826	1.117	41.725	-44.312	4.857	1	.028
	Constante	-4.016	.830	23.393	1	.000	.018						
Paso 2	PCR_0.50	1.121	.568	3.893	1	.048	3.068	1.007	9.343	-44.779	4.057	1	.044
	EDAD_85	1.044	.589	3.142	1	.076	2.842	.896	9.016	-44.415	3.329	1	.068
	ASA_III_IV	1.006	.619	2.641	1	.104	2.734	.813	9.198	-44.136	2.771	1	.096
	BARTHEL_60	1.437	.653	4.841	1	.028	4.207	1.170	15.125	-45.195	4.890	1	.027
	HB_10	2.088	.900	5.385	1	.020	8.070	1.383	47.076	-45.882	6.264	1	.012
	Constante	-3.617	.734	24.289	1	.000	.027						

Tabla 10. Pasos del modelo de predicción de mortalidad al año con todas las variables significativas introducidas. Obsérvese como en el segundo paso desaparece la IL6 y el resto de variables son significativas.

Este modelo predictivo indica que un paciente que ingresa al hospital con una fractura pertrocanterea con una PCR por encima de 0,5 tiene 3 veces más posibilidades de morir; el que ingresa con más de 85 años, 2,8 veces más riesgo; si se clasifica como ASA 3 ó 4, un riesgo 2,7 veces superior; una puntuación de menos de 60 puntos en el índice de Barthel, un riesgo 4 veces superior; y si su nivel de hemoglobina al ingreso es inferior a 10 su riesgo de fallecer es 8 veces superior.

La calibración, es decir el acuerdo entre lo predicho y lo observado, se valoró mediante el **test de Hosmer-Lemeshow**, considerándose una buena calibración si $p > 0,05$, en nuestro caso fue de **$p = 0,174$** .

Como último paso se realizó la curva COR del modelo desarrollado, que permite valorar la capacidad de discriminación, obteniéndose un **AUC de 0.857** con un nivel de significación estadística de **$p < 0.0001$ (Fig. 69)**.

RESULTADOS

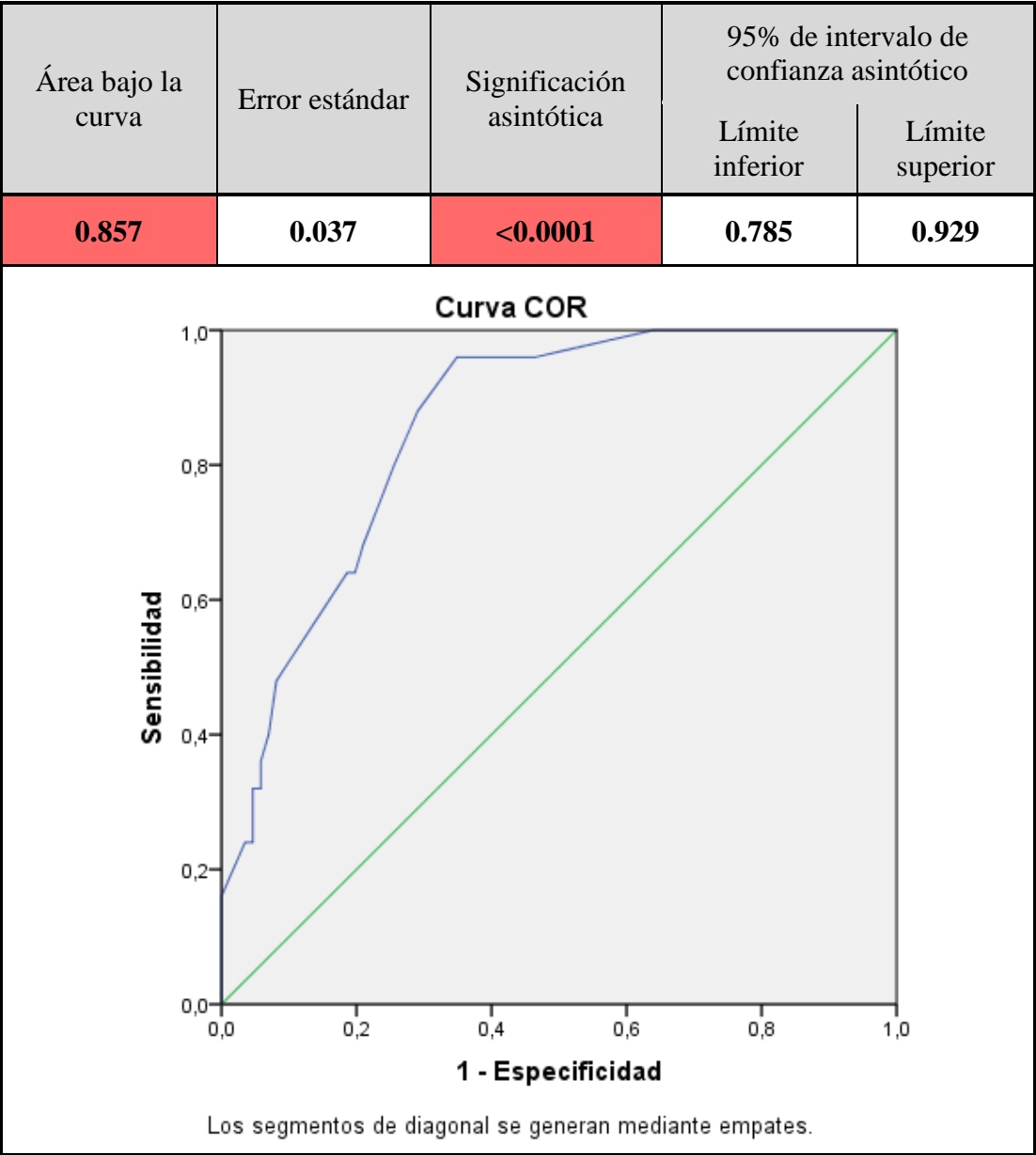
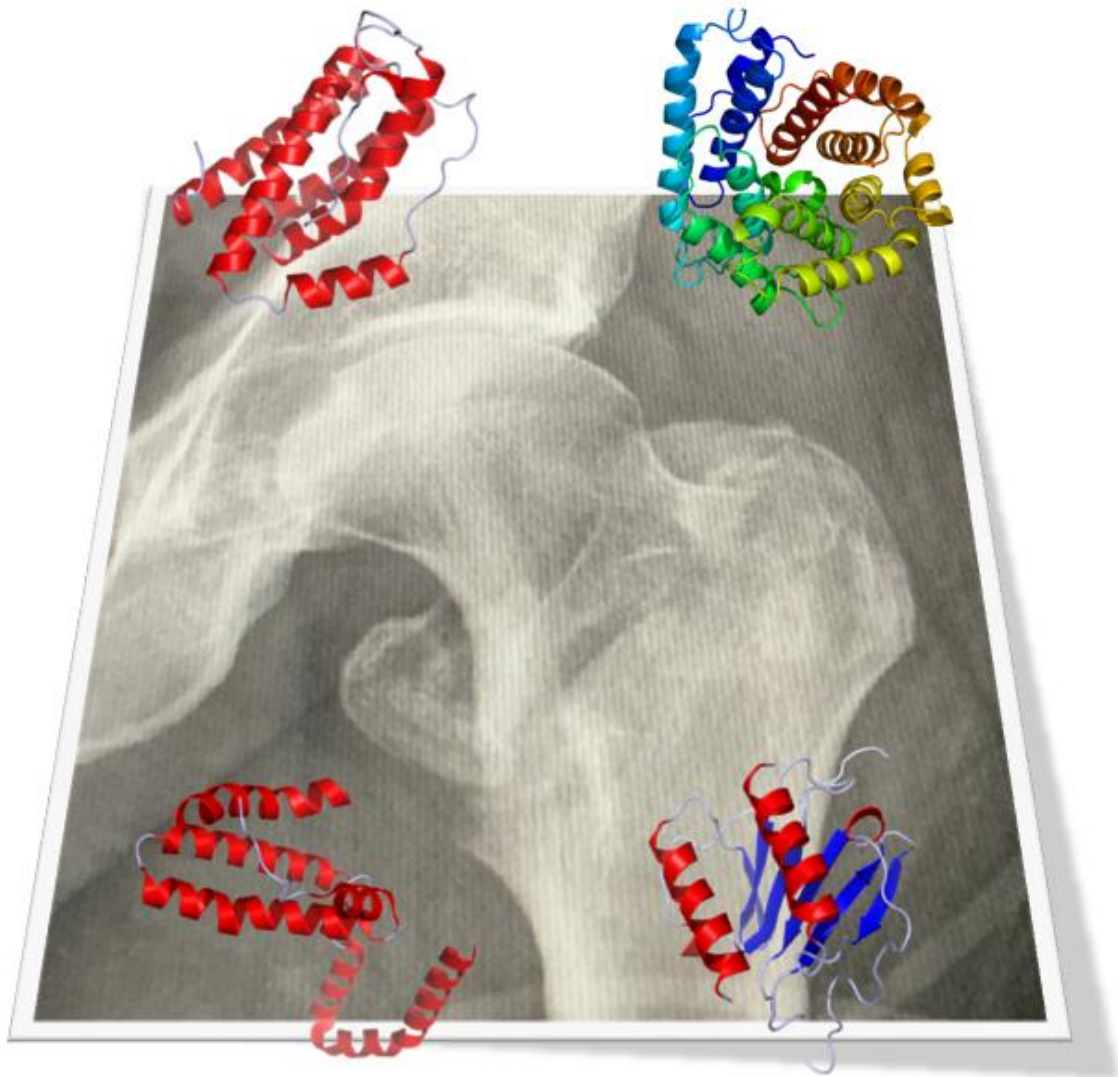


Figura 69. Área bajo la curva del modelo de predicción creado.



5. DISCUSIÓN

5.1 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO.

La fractura de cadera es uno de los indicadores clave del sistema nacional de salud, por lo que una buena manera de evaluar nuestro grupo de estudio es compararlo con los datos oficiales publicados por el Ministerio de Sanidad. El último gran informe data del año 2010 y recoge la situación y el proceso de atención de esta patología en España entre el año 1997 y 2008 (1). Observamos cómo la distribución por sexos de nuestro grupo de estudio, 75,6% de **mujeres**, coincide con el publicado en el informe, mientras que la **edad** de nuestro grupo de estudio, 84,42 años, es ligeramente superior a los 80,46 años publicados para el año 2008.

Al comparar el **índice de masa corporal** de nuestra muestra, con los últimos datos poblacionales publicados por el Instituto Nacional de Estadística que se pueden consultar en internet del año 2009 (125), podemos destacar que nuestro grupo de estudio se sitúa mayoritariamente en el normopeso (47%), seguido del sobrepeso (28%), el infrapeso (14%) y de un 11% con obesidad, frente a los datos poblacionales para mayores de 65 años, en los que el sobrepeso afecta al 46% y la obesidad al 24%. Esto coincide con datos publicados en la literatura, en la que se asocian niveles más elevados de IMC con menores incidencias de fractura de cadera (126, 127). Este dato es más acentuado en las fracturas intracapsulares, con series en las que el 45% de los sujetos tenía infrapeso, frente a la extracapsulares con un porcentaje de pacientes con infrapeso alrededor del 20%, tal y como describieron Maffulli et al (128), dato más parecido al 14% de nuestra serie, coincidente por tratarse todas de fracturas pertrocanteréas.

La gran mayoría de las **caídas** de los pacientes de nuestra serie tuvieron lugar en el **domicilio** (73%), lo que coincide con los datos publicados en otras series españolas (31, 129). Este dato debe ponerse en dos contextos: por un lado el 37% de los pacientes

DISCUSIÓN

de la muestra referían ser dependientes o necesitar ayuda para salir del domicilio, lo que justifica que pasen la mayor parte de su tiempo en casa, y de forma parecida el 63% de los pacientes requería al menos de 1 bastón para deambular, lo que de alguna manera refleja cierta dificultad de la marcha, y puede suponerse que limita la actividad fuera del domicilio. A esto debe añadirse la alta incidencia de caídas en el domicilio entre personas mayores, entre el 28-35% de personas por encima de 65 años sufre una caída al año, atribuible a diversos factores etiológicos, según describe la OMS (130).

En cuanto a la distribución por **tipo de fractura**, la más frecuente fue la A2, representando un 58% de las fracturas. Nuestra distribución coincide con los datos publicados por Ojeda y García-Navas, cuyas series proceden de una población similar (31, 131).

La evaluación del riesgo anestésico según la escala **ASA**, de la *American Society of Anesthesiology*, es sencillo y ha demostrado una buena validez interobservador, cuando es valorado por anestesistas (132). Nuestra serie sigue la tendencia publicada por otros autores en la cual aproximadamente la mitad de los pacientes es clasificado como ASA I o II y la otra mitad ASA III o IV. Esta división resulta interesante pues autores como Donegan (133) en 2010 ya describieron la correlación entre aparición de complicaciones y el grado ASA según esta división y otros como Paksima (134) y Nyholm (135) encontraron que los pacientes con una ASA 3 - 4 presentaban un elevado riesgo de mortalidad tras presentar una fractura de cadera.

El tipo de **reducción y de material de osteosíntesis** empleado en la serie está muy establecido por ser todas fracturas pertrocanteréas. Los pacientes incluidos siguieron la dinámica de trabajo habitual del Centro donde se llevó a cabo la investigación, en el que se realizan las cirugías mayoritariamente de forma percutánea y

se emplea de manera rutinaria el clavo Gamma® 3 (Stryker™, Kalamazoo, Michigan, EEUU). Es interesante, no obstante, comparar la proporción de clavos largos (31%) frente a cortos con los resultados de una gran serie como el registro británico de 2017 (136). En ella, destaca el uso de clavos largos en el 57% de los casos de enclavado, cifra que se explica por el elevado uso del tornillo placa deslizante en las fracturas estables, en seguimiento de la guía de excelencia británica, por lo que se puede deducir que los clavos se reservan para las fracturas más inestables y por tanto con mayor tendencia a emplear longitudes mayores en busca de más estabilidad de la osteosíntesis.

Una referencia interesante para valorar el grupo de estudio es compararlo con los datos del novedoso **Registro Nacional de Fractura de Cadera** (137) del año **2017**. En él se recogen los datos de 54 hospitales de España con algo más de 7200 pacientes incluidos. La edad media en el Registro fue de 86,7 años (en nuestro caso es de 84,4 años), lo que supone un aumento en casi 7 años comparado con el informe publicado por el Ministerio de Sanidad con datos de 1997 a 2008. Sigue por tanto nuestra serie la aparente tendencia hacia el envejecimiento de las fracturas de cadera. Se mantiene igual el porcentaje de mujeres, representando el 75,4% de los casos, igual que en nuestra serie. En cuanto al riesgo anestésico, citábamos antes como en general se recoge en la literatura una distribución aproximadamente del 50% entre ASA I / II frente a ASA III / IV, sin embargo en los datos del Registro el porcentaje de ASA III / IV alcanza el 71,4%, aunque en los datos específicos de nuestro Centro aportados al Registro la cifra es del 58% de ASA I/II, lo que concuerda más con las cifras de nuestras serie.

5.2 DEMORA HASTA LA CIRUGÍA

El tiempo transcurrido entre el ingreso y el tratamiento quirúrgico de las fracturas de cadera es un tema de gran controversia. En nuestro caso, la media de espera de 4,8 días era claramente mejorable. De hecho, los últimos datos de nuestro Centro, aportados al Registro Nacional de Fracturas de Cadera (137) arrojan unas cifras mucho más óptimas, con un tiempo medio de espera de 2,9 días hasta la cirugía, siendo la media nacional 3,15 días. Uno de los indicadores más empleados de calidad asistencial de este tipo de pacientes es el porcentaje de los mismos intervenido **antes de las 48 horas**. En nuestro caso sólo el **22% de los pacientes fue intervenido** en este plazo. No obstante hay que añadir que otro 33,1% de los pacientes tenía alguna contraindicación para la cirugía en los primeros dos días. En concreto el 21% de los pacientes tomaba alguna medicación que debía suspenderse antes de la cirugía, imposibilitando la intervención en los primeros dos días, mientras que el 19,3% de la muestra presentaba alguna contraindicación médica que aconsejaba retrasar el tratamiento quirúrgico.

Existen opiniones encontradas sobre la necesidad o no de suspender la **medicación antiagregante o anticoagulante** para la cirugía de una fractura de cadera. La toma de estos fármacos se ha asociado con la aparición de hematomas espinales en relación con anestias raquídeas, en una proporción de 1:220.000, aumentando a 1:3.600 en el caso de mujeres (138) y aun tratándose de una rara complicación no existe claro consenso en la necesidad o no de suspender la medicación. Doleman en 2015 (139) publicó los resultados de su meta-análisis en el que encontraron que la toma de clopidogrel se asociara a mayores complicaciones en pacientes intervenidos de manera precoz (primeros 2 días), aunque sí aumentó la necesidad de transfusiones en estos pacientes. En el caso de los anticoagulantes orales parece que es deseable la

administración de vitamina K para normalizar cuanto antes los tiempos de coagulación (140-142). En el Centro donde se desarrolló la investigación la práctica habitual implica suspender la medicación antiagregante durante al menos 48h, salvo el ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg al día que se puede mantener. Gulati et al han publicado en 2018 una revisión interesante sobre el tema, donde se recogen los criterios de numerosas guías clínicas (143), poniendo de manifiesto los distintos criterios aplicados en las guías revisadas. Entre las medidas propuestas para disminuir la demora hasta la cirugía están las transfusiones de plaquetas, el uso de vitamina K como citábamos antes e incluso el uso de anestesia general, todo ello con vistas a disminuir el riesgo que implican los bloqueos espinales y la necesidad de transfusión postquirúrgica en pacientes antiagregados o anticoagulados (144, 145). Es por tanto deseables que los Centros donde se atienden fracturas de cadera cuenten con una buena coordinación con el S. de Hematología y el Banco de sangre, con vistas a optimizar a los pacientes medicados de cara a la cirugía.

Numerosos autores han encontrado relación entre la **demora quirúrgica** por encima las 48 horas y un aumento de la **mortalidad** (141, 146-148), otros autores sin embargo no han hallado esta correlación tras ajustar por covariables (31, 149-154), o incluso algunos como Lorhan y Shelby en 1964 (155), o Kenzora en 1984 (156) observaron como la mortalidad era mayor en los pacientes intervenidos antes de 12h y 24h respectivamente. Interesantes es el hallazgo de Gan, quién encontró que en un modelo de rata, a las que se les producía una fractura de cadera y eran intervenidas mediante enclavado inmediatamente después, se producía un aumento significativo de la respuesta inflamatoria y alteraciones histológicas a nivel pulmonar frente a las que solo eran fracturadas, concluyendo que la cirugía precoz con clavo justo después del trauma podía agravar la respuesta inflamatoria y producir alteraciones pulmonares

DISCUSIÓN

adicionales a las producidas por la caída (157). Pese a estas aparentes discrepancias la tendencia más aceptada hoy en día es que la **cirugía precoz no beneficia por igual a todos los pacientes**, debiéndose **diferenciar el grupo con mala situación médica** con vistas a optimizar su homeostasis de cara a la cirugía (158).

Es interesante el encaje de estos hallazgos de demora quirúrgica y mortalidad en el trabajo que nos atañe. En nuestro caso **no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre demora mayor a 48 horas y mortalidad al año de la cirugía**. Como se podrá leer más adelante, los resultados de este estudio parecen mostrar que existe un subgrupo de pacientes, en los que se identifica en el momento del ingreso un estado proinflamatorio, y que podrían definirse como frágiles, con mayor riesgo de mortalidad durante el primer año tras la fractura de cadera. Por tanto cabe hacerse la siguiente pregunta: ¿es posible que la demora hasta la cirugía como factor asociado a la mortalidad sea simplemente un elemento de confusión? Si habláramos en términos individuales y no grupales la pregunta se transformaría en la siguiente: **¿qué le influye más a un paciente, la demora hasta la cirugía o su situación basal?** Aunque obviamente faltan datos para poder sacar conclusiones podemos hipotetizar que lo realmente **importante es el estado basal del paciente**, pues la mortalidad de aquel que se encuentra en un estado proinflamatorio, frágil, se verá poco afectada por la demora hasta la cirugía, **incluso retrasar la intervención puede ser beneficioso** de cara a un ajuste de su homeostasis, mientras que los pacientes que se encuentran **basalmente en buena situación** sí se beneficiarían de una **cirugía precoz**, para evitar complicaciones, reincorporarse a su marcha previa lo antes posible y **evitar** así caer en un estado de **fragilidad** que no existía antes de la fractura. Esta afirmación coincide con los hallazgos del trabajo de Zuckerman (159) ya en 1995, en el que vieron como al ajustar la relación demora quirúrgica – mortalidad según la escala ASA vieron que el efecto de la demora

quirúrgica desaparecía. Otro estudio interesante es el publicado por Okike et al en 2017 (160) en el que se valoran los resultados del tratamiento de pacientes con fractura de cadera entre dos tipos de centros, unos muy especializados en estos tratamientos, y otros no especializados. Cabría esperar que aquellos centros con más dedicación tuvieran mejores resultados, sin embargo en lo que a mortalidad se refiere no se encontraron diferencias significativas entre los centros. Podemos interpretar que independientemente de los cuidados, aquellos pacientes basalmente mal, en nuestro estudio identificados como en situación de proinflamación, tienen mayor riesgo de mortalidad de forma intrínseca, con poca influencia de factores externos como puede ser la alta especialización del centro donde se les trata o como decíamos antes la cirugía precoz.

5.3 CAMBIOS EN LA MARCHA Y EN LA ACTIVIDAD FÍSICA PRODUCIDOS A CONSECUENCIA DE LA FRACTURA DE CADERA.

Es la vuelta al tipo de vida que el paciente llevaba antes de una fractura de cadera el objetivo último de cualquier tratamiento que se lleve a cabo. De hecho, la incapacidad para caminar al alta ha sido descrita como un factor independiente de mortalidad al año (161). Partimos por tanto al alta de **dos situaciones** distintas: **pacientes que antes de la caída deambulaban** y **no** son capaces de **recuperar** esta marcha de forma precoz, los cuales parece que tendrán **mayor riesgo de fallecer** (161), probablemente por un aumento en su fragilidad a consecuencia de la fractura; por otro lado pacientes que **antes de la fractura ya no caminaban**, probablemente **frágiles**, y por tanto con un mayor riesgo inherente de **fallecer debido a su situación basal**.

DISCUSIÓN

En cuanto a los tiempos quirúrgicos y su relación con la vuelta a la marcha se va vislumbrando poco a poco que pueden tener una doble visión. Por un lado, existen pacientes con mal estado basal, los que hemos venido denominando en situación proinflamatoria, que no se verán afectados por estos plazos, pues su pronóstico tanto funcional como vital está probablemente marcado ya antes de la fractura. Sin embargo, sí se pueden ver ampliamente afectados por estos tiempos aquellos pacientes con una situación basal buena o regular, pues una pronta recuperación de la marcha probablemente les salve de pasar a un estado de fragilidad.

El impacto del tiempo de ingreso en la recuperación de la marcha también es un tema importante. En nuestro caso fue de 13,4 días de media, algo por encima de los datos de media nacional en 2017 cuando se situó en 10,99 días (137). Esta cifra se ve claramente afectada por el destino del paciente tras el ingreso. En nuestro caso observamos que solo el 34% de los pacientes fue dado de alta a su domicilio tras el fin de cuidados por parte del S. de Traumatología. El factor que más influyó en el largo tiempo de ingreso medio en nuestra serie fueron los plazos de espera hasta la obtención de plaza en los denominados “Centros de apoyo”, hospitales de larga estancia hasta la estabilización funcional de los pacientes. A nuestro favor juega, no obstante, el importante papel del S. de Geriátrica y su unidad de convalecencia, destino de pacientes con expectativa de recuperación de menos de 7 – 10 días y que quedan a cargo de los geriatras exclusivamente, y que en nuestra serie acogió al 47% de los pacientes.

El protocolo utilizado en el estudio en lo que a reincorporación a la marcha se refiere seguía los mismos criterios que se emplean en el Servicio de manera regular, y que incentivan el comienzo de la deambulaci3n asistida con andador tan pronto como se confirme la ausencia de complicaciones en el primer control radiogr3fico. Este protocolo permiti3 que el **3er d3a postoperatorio** de mediana la gran mayor3a de los

pacientes estuviera **deambulando con andador**, pudiendo irse de alta habiendo dado algún paso con andador o incluso con muletas el 94% de los sujetos. Resulta interesante ver la evolución de este parámetro al mes, cuando nos encontramos que el porcentaje de pacientes **no deambulantes pasó del 6% al alta al 16% al mes**. Este hecho lo explicamos por el importante apoyo que presta el S. de Rehabilitación, y en concreto la presencia de fisioterapeutas con dedicación exclusiva a este tipo de pacientes durante el ingreso, que se pierde al alta, sobre todo si es domiciliaria. Este apoyo específico a los pacientes ha demostrado su utilidad en otros estudios (162). Un factor que puede amortiguar este aumento del número de pacientes no deambulantes al mes es el uso de analgesia intensiva. Autores como Chin (163) promueven el uso de calmantes pautados durante tres semanas tras el alta, consiguiendo en su ensayo sobre 400 pacientes que el grupo de **analgesia intensa** tuviera menos necesidad de utilizar silla de ruedas frente al grupo de no intervención. Sin embargo, hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios asociados a la toma de opioides como propone este autor, por lo que para que sea de aplicación rutinaria tendría que contarse con una muy buena coordinación con Atención Primaria, de cara a su supervisión.

Si seguimos la evolución de la marcha hasta el **año** es cuando nos damos realmente cuenta del impacto tan importante que tiene la fractura de cadera en la población mayor de 65 años. En nuestra serie, de catalogarse previo a la caída como no deambulante 1 solo paciente se pasó al año a 8 pacientes, **reduciéndose a la mitad el número de personas autónomas**, del 37% al 18%. Es decir, que de aquellos sobrevivientes, que estaban en mejor situación homeostática basal, la mitad pierden su capacidad autónoma para la marcha, vislumbrándose un **trasvase hacia mayores ayudas técnicas para la marcha**, pues el porcentaje de uso de 1 muleta o bastón prácticamente no cambia en el tiempo, pero sí aumenta tanto el uso de andador, del 16%

DISCUSIÓN

al 30% y, como decíamos antes, la incapacidad para la marcha (del 0,7% previo a la fractura a 8,6% al año). Hallazgos similares obtuvo Vochteloo en su estudio de 2013 sobre 390 fracturas de cadera, en el que describe un mayor impacto sobre la movilidad de los pacientes previamente independientes, y una cifra de no deambulantes al año de 18,7% de los pacientes(164).

La disminución de la capacidad para la marcha se ha visto como un factor importante que favorece la aparición de fragilidad, de hecho la velocidad de la marcha es uno de los criterios diagnósticos propuestos por Fried (104). Es por tanto este **aumento de dificultad para andar uno de los factores que contribuye a la pérdida de años de vida achacables a la fractura de cadera**. No ya en el plazo de un año, sino en plazos superiores, por ejemplo a 5 años como describe Ojeda en su tesis doctoral (31) o Iosifidis, que en su revisión de 233 pacientes de 2016 concluye que la recuperación temprana de la marcha es el factor más importante de cara a la mortalidad 1 y 10 años tras la fractura, e identifica la **capacidad de marcha previa como el factor predictor de mortalidad más importante** (165), reforzando la hipótesis de la importancia de la situación basal de los pacientes.

Esta relación entre capacidad de la marcha y fragilidad se aprecia también gracias al trabajo de Savino en 2013 (166), en el que relacionaba la fuerza de agarre con la capacidad de recuperación de la marcha en pacientes con fractura de cadera. Como hemos mencionado en la Introducción, la fuerza de agarre es uno de los criterios empleados para definir fragilidad, por lo que los hallazgos de Savino, los paciente con menor fuerza de agarre, por tanto más frágiles, tienen menos capacidad de recuperar la marcha previa, refuerzan nuestro argumento de que la capacidad de recuperación está más en relación con la situación basal, o grado de fragilidad previo, que con la fractura propiamente dicha. La fractura de cadera puede por tanto estar generando el paso de

personas que previamente estaban sanas, a una situación de prefragilidad, y aquellas que se podrían definir como prefrágiles a un estado de fragilidad. Es la vuelta a la situación de marcha previa un objetivo por tanto de vital importancia, y sobre el que se deben volcar gran parte de los esfuerzos tras el alta hospitalaria. Varios autores han mostrado la utilidad de **programas de rehabilitación intensiva domiciliaria** de cara a mejorar la movilidad de los pacientes, con resultados prometedores(167-169). Sería interesante concienciar, en las residencias de la tercera edad y en las familias, sobre la importancia de la fisioterapia intensiva y precoz en los pacientes que han sufrido una fractura de cadera. Aunque otros estudios recientes no han demostrado la utilidad de programas de rehabilitación multidisciplinar domiciliaria en términos de mortalidad o complicaciones el primer año (170, 171), queda por investigar como influirían éstos a más largo plazo.

Otro resultado interesante del estudio es el **impacto** que **sobre la actividad física** tiene la fractura de cadera. Resulta impactante observar como el porcentaje de pacientes **dependientes pasa de un 19% basal a un 42% al mes del alta**. Este dato, coincide con la media nacional del Registro Nacional para 2017, 41% de dependientes a los 30 días. Es un hecho el importante efecto pernicioso de la fractura de cadera para la independencia de los pacientes que la sufren, como constatan autores como García-Navas en su serie de 226 pacientes, en el que de un 44,7% de totalmente independientes antes de la cirugía se pasa a un 12,2% al año (131). Autores como Young describen como entre el 25% - 75% de los pacientes no será capaz de recuperar su marcha independiente previa. En nuestro caso se repite el patrón descrito, pues de un **37% de autónomos para la marcha se pasó al año a tan solo el 18%**, lo que supone una caída algo superior al 50% en el grupo de independientes. Aunque las cifras totales difieren sensiblemente de las publicadas por otros autores (37, 172), se mantiene constante el

DISCUSIÓN

descenso descrito en torno al **50% en el número de pacientes independientes** (Fig. 70).

Si analizamos los datos con la mayor perspectiva posible, comparando la situación basal con un año después, llama mucho la atención que globalmente las cifras de dependencia no varían considerablemente. Es decir, **la distribución del grado de dependencia antes del ingreso es muy similar a la encontrada al año de la fractura**. La capacidad de recuperación funcional ya ha sido asociada con el grado de independencia previo a la fractura por autores como Koval (173), por lo que no es de extrañar que casi todos los pacientes que antes eran independientes alcancen su actividad basal durante el primer año. No obstante, si continuamos corroborando que aquellos pacientes previamente frágiles van a fallecer, y un porcentaje de pacientes que estaban bien antes de la fractura van a pasar a ser prefrágiles y los que antes se encontraban en esta situación pasarán a ser frágiles, se puede explicar cómo **se mantiene la proporcionalidad en los distintos grados de dependencia (Fig. 70)**. Es decir, el grado de actividad física puede ser un buen reflejo del nivel de fragilidad, así tras la fractura disminuyen los pacientes con actividad física y los independientes fuera de casa, que pasarán a ser independientes pero solo en casa o a ser dependientes durante el primer año, es decir pasan a ser frágiles, sustituyendo a los que previamente estaban en esta situación, ya eran frágiles antes de la fractura, y fallecen durante el primer año. Koval también arrojó en 1995 (174) resultados llamativos en este sentido. En su trabajo prospectivo sobre 336 pacientes clasificó a los pacientes según su grado de dependencia para la marcha en 7 grupos y observó cómo solo el grupo de los completamente independientes (equiparable al que nosotros denominamos actividad física) recuperó por completo su marcha basal al año. En el resto de los grupos una parte de los pacientes

pasó a empeorar su dependencia para la marcha. Podemos decir que Koval ya identificó en 1995, a su manera, que pacientes veían empeorada su situación de fragilidad.

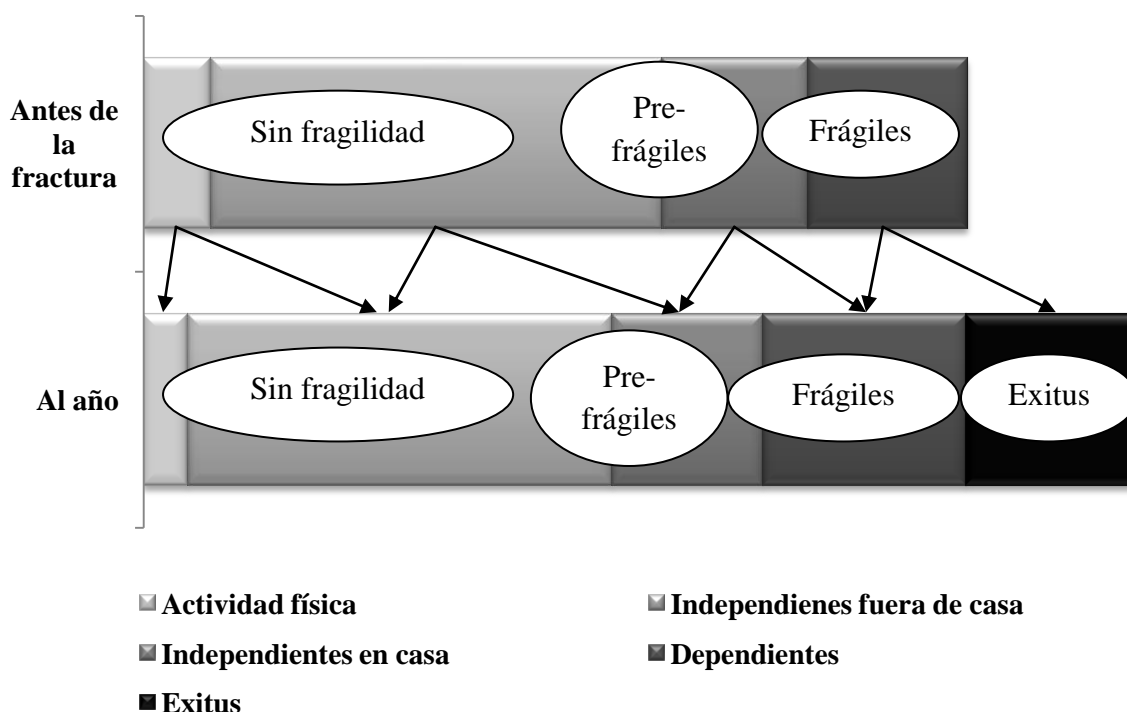


Figura 70. Asociación entre actividad física y fragilidad. Tras la fractura se produce una pérdida proporcional de pacientes independientes, lo que se traduce en un aumento de pacientes frágiles.

5.4 ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES TRAS UNA FRACTURA PERTROCANTÉREA DE CADERA

Partiendo de la base que nos encontramos ante pacientes mayores, en muchos casos con patologías previas, no es de extrañar que el porcentaje de pacientes con complicaciones tras la cirugía sea importante, en la línea de lo descrito por diversos autores (175-177). En el estudio se han dividido las complicaciones en dos grandes grupos para facilitar el estudio de los resultados, por un lado se han valorado las

DISCUSIÓN

complicaciones durante el ingreso hospitalario y por otro las acaecidas durante el primer año de seguimiento, con diferenciación entre complicaciones precoces, el primer mes tras el alta, y tardías, entre el mes 1 y el 12 de seguimiento.

- En la serie estudiada el 56% de los pacientes tuvo alguna complicación durante el **ingreso hospitalario**. Para el análisis más detallado conviene diferenciar las complicaciones médicas de las quirúrgicas.
 - Las **quirúrgicas** son ciertamente escasas; solo hubo 2 pacientes (1,6%) con complicaciones intraoperatorias, una relacionada con el procedimiento **anestésico** (reacción alérgica a medicamentos) y el otro caso se trató de una complicación menor relacionada con una **mal-posición** del **tornillo** de bloqueo distal del clavo empleado (lo que implica menor estabilidad de la osteosíntesis), concordante con lo descrito por otros autores (178). La técnica del enclavado endomedular es bastante reproducible, y aunque no ha demostrado su superioridad respecto al patrón oro para el tratamiento de fracturas pertrocanteréas que es el tornillo-placa deslizante, la facilidad para su colocación y las pocas complicaciones técnicas que se describen hacen que sea el método de elección en numerosos centros hoy en día (179).
 - Cuando pasamos a valorar las **complicaciones médicas** encontramos que el porcentaje de pacientes con alguna complicación tras la cirugía asciende al 54%. Esta cifra es claramente superior a las descritas por autores como Belmont, que cita un 12,5% de complicaciones durante el ingreso en su análisis de una base de datos norteamericana (175) o de Klestil (180) que en su meta-análisis de 2018 refiere un 17% de complicaciones, pero concuerda con otros autores como Fields, Poh o

Hopp que publican cifras entre el 49 y el 57% (176-178). Vemos como el porcentaje de pacientes con complicaciones va aumentando con el tiempo de ingreso, como ha sido también descrito por diversos autores (180, 181). En el postoperatorio inmediato el 7,1% de los pacientes tuvo alguna complicación, aunque todas ellas manejadas en el contexto de la unidad de recuperación postanestésica. El porcentaje de pacientes con complicaciones aumenta llamativamente hasta el 19% ya el primer día postoperatorio. El tipo de complicación más habitual fue la aparición de un **evento cardiopulmonar** (5%), que aparece en diversas series como una complicación frecuente en estos pacientes (178, 182, 183). Esto puede tener relación con la pérdida sanguínea asociada a la cirugía, con la consiguiente **anemización** e hipovolemia, que puede favorecer la aparición de descompensaciones cardiacas. Otro tipo de complicaciones que pueden estar en relación con la anemización son los **fallos renales**, que aparecieron en el 2,4% de los pacientes, con cifras de incidencia descritas de hasta el 11% (184). En la serie estudiada, hasta un 32% de los pacientes requirió la transfusión de concentrados de hematíes durante el primer día postoperatorio (el 51% 2 concentrados, el 46% solo 1 y el 3% 3 concentrados), lo que da una visión de la anemización que se produce y como, pese a intentar controlarla con transfusiones, algunos pacientes sufren complicaciones probablemente secundarias a la hipovolemia. La presencia de **hematomas** alrededor de la zona quirúrgica, que reflejan también la pérdida sanguínea asociada a la cirugía se observó en el 4% de los pacientes. Otra complicación que aparece ya en las primeras horas tras la cirugía es el **síndrome**

confusional agudo, en nuestro caso en el 2,4% de los pacientes, llamativamente inferior a los datos publicados en otras series, con cifras entre el 14% y el 33% (185-187), por lo que no podemos descartar que este diagnóstico haya sido infraestimado en nuestros pacientes. Numerosos autores describen la importancia de esta complicación durante los postoperatorios de pacientes ancianos, manifestando la necesidad de volver al ambiente familiar para el paciente en el menor plazo posible (186). En el periodo comprendido entre las 24h y las 72h tras la cirugía el porcentaje de pacientes con complicaciones asciende considerablemente hasta el 30%. Es cierto que la más frecuente es la presencia de **hematoma** alrededor de la herida, que aunque no se trate de una complicación mayor sí refleja una posible **pérdida sanguínea con consecuencias a otros niveles**. De hecho, como sucede en las primeras 24h, un 4,8% de los pacientes presentaron un **evento cardíaco** y otro 4% un **fallo renal**. En este periodo el 25% de los pacientes requirió de una transfusión de concentrados de hematíes para intentar controlar la anemización. A partir del tercer día observamos como las **complicaciones infecciosas** pasan a ser las más frecuentes, destacando entre ellas la **infección del tracto urinario** (5,7% de los casos), cifra algo inferior a la descrita por otros autores (188, 189). Los procesos infecciosos son una de las complicaciones asociadas a los periodos de encamado y reducción de la movilidad tras una fractura de cadera, siendo uno más de los motivos por los que se recomienda la vuelta a la marcha de la manera más precoz posible, para tratar de retomar la independencia para la micción y por tanto poder retirar sondajes y mejorar la dinámica

respiratoria con posiciones de sedestación disminuyendo así el riesgo de infecciones (189, 190). Como sucedía en los periodos anteriores, las **complicaciones cardiacas** siguen estando presentes, en nuestro caso en el 4,8% de los pacientes, y es que tras el tercer día postoperatorio, todavía casi un 13% de los pacientes tuvo necesidades transfusionales, aunque bien es cierto que en la mayoría de los casos (62,5%) fue administrado un solo concentrado de hematíes.

Aunque algo hemos citado, no nos detenemos pormenorizadamente por no tratarse del tema de estudio en las necesidades transfusionales de estos pacientes. En nuestra serie hasta el 32% de los pacientes requirió algún concentrado de hematíes para corregir la anemia postoperatoria. Aunque diversos autores han intentado estrategias distintas de cara a disminuir el número de transfusiones, no existe todavía un consenso claro sobre cuál es la mejor práctica clínica (191, 192).

- En cuanto a las complicaciones **tras el alta hospitalaria** creemos conveniente diferenciar entre aquellas directamente relacionadas con la fractura y el proceso quirúrgico, y las complicaciones propiamente médicas.
 - Llama la atención el **alto porcentaje** de complicaciones **relacionadas con la fractura o cirugía** que aparecieron durante el primer año. Hasta un 26,5% de los pacientes tuvo algún evento recogido como complicación, aunque al ver los resultados con detenimiento observamos que se tratan en general de **complicaciones** que podemos denominar **menores**, pues son **molestias** relacionadas con el **material** de osteosíntesis o **infecciones superficiales** de herida que no requieren

tratamiento quirúrgico, no obstante esta cifra está por encima de la publicada por otros autores(193), con cifras en torno al 15% - 20%. De entre las **complicaciones** que podemos denominar **mayores**, que requieren algún tipo de manejo en quirófano, encontramos un porcentaje más razonable de un **8,2%**, que si tenemos en consideración la edad media de la serie no resulta alarmante. Esta cifra es similar a la arrojada por el reciente trabajo publicado por Horner en 2017(194), con un análisis de 644 pacientes tratados con clavo Gamma® con un porcentaje de reintervenciones del 9,8%, aunque en su caso debido sobre todo a fracturas peri-implante (4%), que en los primeros años de uso del Gamma fue motivo de controversia (195). Kim con un 9,6% de complicaciones totales (196), Schupfner con un 8% para fracturas 31A tratadas con Gamma3 (197) o Hansson con un 7% (193) tienen tasas de complicaciones similares a las nuestras. Los casos de complicaciones mayores fueron dos pacientes con **infecciones profundas** durante el primer mes, que requirieron lavado y desbridamiento en quirófano con buena resolución final. Este casi 2% de reintervención al mes coincide con los datos publicados en el Registro Nacional de Fracturas de Cadera, con una cifra de 2,1% de reintervenciones el primer mes. Otros seis casos tuvieron **problemas de consolidación** de la fractura, con varizaciones de la cabeza femoral que requirieron nueva osteosíntesis en tres casos y retirada del clavo con colocación de una prótesis en los otros tres. Es decir, de los 127 pacientes intervenidos se produjo el denominado fenómeno de corte en el 4,7% de los casos, cifra que se encuentra algo por encima de los datos publicados en otras series para

este tipo de fracturas (194, 198), que rondan el 1%, aunque la cifra es variable como demuestra el 7,4% descrito recientemente por Kim en su serie de 353 pacientes (196). Aunque no se valoró como dato a estudio el factor de riesgo más importante para la aparición de esta complicación, la distancia denominada *tip to apex* (199), sí se realizó el estudio de la posición del tornillo cefálico en el cuello femoral en proyección anteroposterior y axial durante el seguimiento. Encontramos que en el control inicial radiológico mayoritariamente los tornillos se situaban en las posiciones clásicamente consideradas más idóneas, como son los tercios medio e inferior en proyección AP y los tercios medio y posterior en proyección axial, y solo se posicionaron en el tercio superior en el 6% de los casos y en el tercio anterior en el 4,3%. Resulta interesante resaltar que dos de los casos que desarrollaron fenómenos de corte durante el seguimiento tenían el tornillo cefálico en posición superior en el cuello femoral, por lo que parece que sigue resultando deseable evitar el tercio superior del cuello femoral como lugar para posicionar los tornillos cefálicos.

- Pasando a las **complicaciones médicas durante el seguimiento**, son estas uno de los caballos de batalla más importantes en este tipo de pacientes, afectando en nuestro caso a un total del **44% de los pacientes**. Observamos como al diferenciar entre precoces y tardías, el **primer mes tras el alta hospitalaria** desarrollaron algún tipo de complicación médica el **30% de los pacientes**, porcentaje que se mantiene similar en el periodo entre el primer mes y el año de seguimiento.

Como complicaciones que podemos denominar **precoces**, aparecidas durante el primer mes de seguimiento, aparecen casi todas relacionadas con el ingreso hospitalario. El tipo más frecuente de complicación coincide con el observado entre las 72h postquirúrgicas y el alta, y son las infecciones, afectando a casi el 22% de los pacientes. Igualmente se observa que la **infección de orina** es el tipo más frecuente, seguido de la **infección respiratoria**. Como ya se ha comentado estos dos focos infecciosos tienen una relación directa con la falta de movilidad asociada a la convalecencia tras la fractura, y son recogidas en la literatura como las complicaciones más frecuentes por muchos autores (siempre y cuando no contemos las nuevas caídas)(35, 193, 200). Un debate interesante, aunque ajeno a esta investigación, sería plantear la necesidad o no de sondar a todos los pacientes con fractura de cadera durante la intervención quirúrgica, práctica actualmente generalizada en el Centro donde se llevó a cabo el estudio. Si tenemos en consideración el famoso refrán de “vejiga sondada es vejiga infectada”, probablemente podríamos disminuir el número de infecciones de orina y sus posibles complicaciones, pero como decíamos antes se sale del ámbito de esta investigación, aunque ya hay autores que han explorado mecanismos para disminuir este tipo de infecciones (190). Como sucedía durante el ingreso, tras las infecciosas, fueron las **complicaciones cardíacas** las más frecuentes, con casos de insuficiencia cardíaca, síndrome coronario, arritmia, etc. El trabajo de Kang en 2011(201) ya recogió el aumento del riesgo de sufrir un infarto tras una fractura de cadera (HR 1,55; IC95%, 1,19 – 2.03 $p<0,001$). Se dio incluso un caso de **embolia pulmonar**, pese

al cumplimiento estricto de profilaxis para enfermedad tromboembólica que se lleva a cabo rutinariamente en todos estos pacientes, que recordemos se incluyen en el grupo de alto riesgo para trombosis, con incidencias descritas en torno al 1% (193).

Como complicaciones **tardías**, que aparecieron en el 30% de los pacientes que completaron el seguimiento, la tendencia se mantiene similar, con las **infecciones** siendo la complicación más frecuente, seguidas de los **problemas cardiacos** y de complicaciones de tipo **neurológico**. El debate en torno a las complicaciones surge cuando planteamos cuales de estas complicaciones son debidas a la fractura de cadera, y cuales hubieran aparecido igualmente de no haberse producido el evento. Parece vislumbrarse que las dos complicaciones más frecuentes ya en el postoperatorio, las infecciosas (de orina y respiratorias) y las cardiacas, se mantienen en el tiempo como las más habituales, por lo que probablemente exista cierta relación causal entre la fractura de cadera y estas complicaciones, secundarias como hemos venido diciendo, a la pérdida de movilidad de estos pacientes, así como a una alteración de su equilibrio fisiológico.

Un planteamiento interesante es si los **pacientes con complicaciones** tras una fractura de cadera **ven empeorada su reserva fisiológica, pasando de un estado prefrágil a uno de fragilidad establecida**, y por tanto poniéndose en peligro ante nuevos eventos adversos en los siguientes años, algo que todavía no está descrito en la literatura. Si sumamos al efecto deletéreo de la pérdida de movilidad la aparición de complicaciones, las posibilidades de aumentar la fragilidad de estos pacientes son muy elevadas. Por tanto, las actuaciones ante las complicaciones médicas durante el primer

DISCUSIÓN

año, preferiblemente desde un punto de vista de prevención pero también con un manejo agresivo ante su aparición, podrían amortiguar el impacto de las mismas sobre la homeostasis de los pacientes, y por tanto disminuir el riesgo de caer en un estado de fragilidad. Creemos por tanto que al grupo de pacientes con complicaciones hay que prestarle especial atención, pues fallecidos aquellos en peor situación basal, pueden pasar a convertirse en el siguiente grupo de frágiles entre la población de su edad.

5.5 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DE LA SERIE

Los resultados obtenidos en cuanto a mortalidad no difieren mucho de las series publicadas en España y en ámbitos internacionales comparables (31, 202, 203). Parece razonable analizar las cifras en dos tramos, por un lado el momento del ingreso y por otro la mortalidad al año.

Durante el ingreso la **mortalidad alcanzó el 8,1% de los pacientes que ingresaron** con el diagnóstico de fractura pertrocanterea. Este dato está muy por encima del publicado por autores como Kiriakopoulos, que analizó más de un millón de fracturas pertrocanterea en EEUU, y encontró una mortalidad intrahospitalaria para todas las edades del 1,7% (204), aumentando hasta el 2,13% en mayores de 84 años, o de Forte que describe un 2,91% (205). Sin embargo, estudios en población similar como el de Ojeda (31) obtuvieron una mortalidad intrahospitalaria del 7,7% de los pacientes, que **concuerdan con otros estudios publicados en España** con cifras entre el 4% y el 8% (9, 12, 131). El Ministerio de Sanidad, en su informe de 2010 recoge una mortalidad intrahospitalaria entre 1997 y 2008 entre el 4,71% y el 5,85% (1). Otras series, procedentes de las Islas Británicas muestran datos aún mayores de hasta el 21% (206, 207), aunque se trata de datos ya más antiguos. Al desglosar este dato, la cifra más

llamativa la encontramos en la **mortalidad antes de la cirugía**, con un 5,9% de pacientes que no llegaron siquiera a poder intervenir. Lo que coincide también con el grupo de Ojeda del Hospital La Paz de Madrid con una mortalidad antes de la cirugía del 58% de todos los fallecidos en el ingreso. Esta cifra es por un lado difícilmente comparable, pues no se suele recoger como dato específico al hablar de mortalidad y por otro altamente controvertida. Si generalizamos la necesidad de intervenir precozmente a todos los pacientes, este casi 6% de pacientes probablemente hubiera sido intervenido, y no disponemos a día de hoy de ninguna herramienta para saber si hubieran fallecido igualmente durante el ingreso o precozmente tras este. Si tomamos en consideración la tendencia actual de no intervenir a los pacientes en mala condición médica en el momento del ingreso (31), y recordamos que el 19,3% de los pacientes de la serie presentaba alguna contraindicación médica para la cirugía precoz, este casi 6% de fallecimientos va teniendo algo más de sentido, pues se trataba de pacientes en mala situación médica ya en el momento del ingreso. No es de extrañar igualmente que un porcentaje de pacientes se encontrase extremadamente frágil antes de la fractura, y es más, probablemente esa fragilidad contribuyera a la caída y consiguiente rotura, llegando por tanto en una muy mala situación al hospital. Otros pacientes, sin ser tan frágiles sufren una fractura en el contexto de un evento cardíaco o neurológico, que será el factor que va a condicionar la mortalidad (208), más allá del impacto de la fractura de cadera en sí.

Si continuamos valorando la mortalidad durante el ingreso, las cifras disminuyen significativamente tras la cirugía, con solo un 2,4% de mortalidad tras la misma, un 0,8% en los primeros tres días y el resto pasado esos días. Estos datos coinciden con lo publicado por otros autores (31).

DISCUSIÓN

Desde el alta hospitalaria la **mortalidad de la serie al año fue del 21%**, cifra que puede considerarse en la media para esta patología (9, 31, 131, 209, 210). Si tenemos en consideración el periodo entre el ingreso por urgencias y el año de seguimiento la mortalidad global es del 27,9%. La curva de mortalidad de Kaplan-Meier muestra un dato recogido por numerosos autores, y es el hallazgo de que la **gran parte de los pacientes que fallecen lo hacen en los primeros 6 meses** (31, 131, 209). En nuestro caso el 13,3% de los pacientes falleció en esos primeros 6 meses, mientras que el 7,7% lo hizo en los siguientes. Autores como Wolinsky (211) y Farahmand (209) señalaron como es en los primeros seis meses cuando más riesgo existe de morir tras una fractura de cadera, con un RR de 1,83 y de 3,3 para estos autores. Si miramos el dato con perspectiva, es fácil pensar que si un evento es el responsable de un fallecimiento, se debe esperar una cierta relación temporal entre ambos, y esto es lo que encontramos en el caso de la fractura de cadera, donde el mayor efecto en lo que respecta a la mortalidad se ve ya el primer mes, con una mortalidad total del 11,5% desde el ingreso, ascendiendo hasta el 23,7% en los **primeros 6 meses**. O dicho de otro modo, el **75% de los fallecimientos** tuvo lugar en estos primeros meses.

La **causa de estos fallecimientos** es todavía motivo de debate. El tipo de fractura no parece influir demasiado (212), aunque algunos autores han encontrado mayor tasa de mortalidad en fracturas pertrocanteréas (213-216). Esto tiene sentido a colación de lo que otros autores defienden, y es que los pacientes que sufren una fractura pertrocanterea están en peor condición médica que aquellos con fracturas intracapsulares (33, 217-219). Nosotros interpretamos, como se irá viendo más adelante, que la fractura de cadera es un elemento desestabilizador más, en un grupo de pacientes con mayor riesgo de muerte que la población de su misma edad, por encontrarse en una situación de fragilidad que se manifiesta con una elevación de las moléculas

inflamatorias como iremos viendo, reflejo de un estado proinflamatorio. La forma clásica de afrontar la mortalidad ante una fractura de cadera sería expresar que tras la fractura un grupo de pacientes se va a morir a consecuencia de la misma, nosotros, a la luz de los datos que se exponen en este texto, pensamos que existe un grupo de riesgo, que fallecerá ante la aparición de un evento desestabilizador, en este caso la fractura de cadera, pero podría fallecer igualmente ante un evento neurológico, infeccioso, cardíaco, etc. Es decir, el fallecimiento del paciente tendrá lugar según su situación basal previa a la caída, y no a consecuencia directa de la fractura de cadera.

5.6 ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA FRACTURA PERTROCANTÉREA SOBRE LA SITUACIÓN FUNCIONAL Y LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

El impacto que para la vida diaria supone una fractura de cadera ha sido recogido por diversos autores. Nosotros hemos empleado dos herramientas para valorarlo, por un lado con un cuestionario rellenado por el entrevistador, el **Índice de Barthel** (220), empleado comúnmente en población geriátrica y con reconocida validez para describir el grado de dependencia de la persona (203, 221-223). Por otro lado, hemos empleado el cuestionario **EuroQoL5D**, en su versión traducida al español (122, 123), que es rellenado por el propio paciente, o bien por un cuidador cercano, en caso de imposibilidad por parte del paciente. Este cuestionario permite valorar la calidad de vida al analizar 5 esferas de la percepción de salud general del paciente, no es por tanto específico para una determinada enfermedad.

DISCUSIÓN

Al analizar el **Índice de Barthel** encontramos una caída llamativa desde los 82 puntos basales de media hasta los 59 puntos al mes del alta. Estos datos coinciden con los de autores como Bliemel (224), que además hace hincapié en el efecto deletéreo que tienen los antecedentes neurológicos y cardíacos sobre la futura recuperación funcional de los pacientes, y de forma más cercana con la serie de Vergara de 2014 sobre 857 pacientes del País Vasco (225). En ella, la puntuación basal cae desde los 87 puntos a los 64 puntos seis meses tras la fractura. Varios son los **factores que contribuyen a disminuir la puntuación**; dado que 4 apartados del cuestionario dependen de la movilidad, es razonable entender como el primer mes tras el alta hospitalaria el impacto sobre la misma no se haya recuperado, como ya veíamos anteriormente con el uso de ayudas para caminar o con el grado de dependencia. Si a esto le sumamos la sarcopenia secundaria al encamamiento de los días de ingreso, que dificulta tareas habituales como vestirse o lavarse (226-228), se comprenden los resultados de otros apartados, donde vemos como la dependencia aumenta en el lavado, vestido, ayuda para ir al retrete, transferencias, deambulación y uso de escaleras (**Tablas 3 y 11**). Es decir, en 6 de 10 apartados, la mayor parte de los pacientes pasan de ser independientes a tener al menos un cierto grado de dependencia al mes. Solo se mantiene tras los primeros treinta días la independencia para comer, para hacer deposición y micción y para arreglarse, aunque en este apartado aumenta mucho la proporción de pacientes dependientes, sin llegar a ser mayoritarios.

	PUNTUACIÓN MAYORITARIA EN CADA MOMENTO		
	BASAL	1 MES	12 MESES
COMIDA (0-10)	10	10	10
LAVADO (0-5)	5	0	5
VESTIDO (0-10)	10	5	10
ARREGLO (0-5)	5	5	5
DEPOSICIÓN (0-10)	10	10	10
MICCIÓN(0-10)	10	10	10
RETRETE(0-10)	10	5	10
TRANSFERENCIAS(0-15)	15	10	15
DEAMBULACIÓN(0-15)	15	10	10
ESCALERAS(0-10)	10	5	5

Tabla 11. Puntuación mayoritaria en cada apartado del Índice de Barthel en los tres momentos analizados.

Se resume esto en los resultados cualitativos encontrados en nuestro estudio, en el que básicamente el 42% de los pacientes eran independientes, el 45% tenían dependencia moderada y solo el 13% dependencia grave, pasando al mes a solo un 3% de pacientes independientes, un 48% dependientes moderados y un 49% dependientes graves (**Tablas 4 y 12**).

	BASAL	1 MES	1 AÑO
INDEPENDIENTE	42%	3%	31%
DEPENDIENTE MODERADO	45%	48%	47%
DEPENDIENTE GRAVE	13%	49%	22%

Tabla 12. Grado de dependencia según el índice de Barthel durante el seguimiento.

DISCUSIÓN

Es este el momento de hacer hincapié en la **necesidad** tan importante que tienen estos pacientes de un apoyo social importante, que sumado a programas de rehabilitación dirigidos, permitan **recuperar el grado de independencia previo** a la fractura de forma lo más precoz posible (229). Esto no solo es rentable de cara a los pacientes, sino que los **gastos económicos indirectos**, asociados a los cuidados realizados por familiares se verían disminuidos si la recuperación se realiza en menor tiempo (19, 230-232). En el sistema japonés, aunque diferente al de nuestro medio, Abe ha publicado cómo leves mejoras en la marcha de los pacientes suponen un ahorro de 182€ por paciente y mes (231). Haciendo un cálculo muy simple, si tomamos una incidencia anual en España de 50.000 nuevas fracturas y, de los que sobreviven, el 69% necesitan ayudas para caminar, el impacto al año estaría entorno a los 60 millones de euros potenciales de ahorro. En nuestro Centro contamos con una herramienta realmente útil para potenciar la recuperación precoz, como es la **unidad de convalecencia**. En esta se admite a los pacientes cuyo potencial de recuperación precoz es mayor, y por tanto van a recuperar su grado de independencia de manera rápida, liberando de alguna manera a la familia y al sistema sanitario de la necesidad de prolongar durante mucho tiempo los cuidados tras la fractura.

Que la **mayoría** de los pacientes de la serie tuvieran una **dependencia grave** el **primer mes** tras el alta muestra el impacto que sobre los pacientes tiene la fractura de cadera. Este impacto, como venimos diciendo, afecta a los pacientes de dos maneras distintas. Por un lado, aquel en situación de fragilidad basal probablemente no sea capaz de recuperarse del todo, y empeore definitivamente su situación de dependencia o incluso fallezca. De hecho, numerosos artículos describen el grado de dependencia previo, de ayudas a la marcha y de comorbilidades, como factores muy relacionados con la mortalidad tras una fractura de cadera (233-239). Por dar algún dato más concreto,

Holt en 2008 (236) publicó el riesgo de mortalidad a los dos meses valorando el grado de dependencia según las ayudas a la marcha con los siguientes resultados: sin ninguna ayuda presentaban una mortalidad del 13%; con una ayuda técnica del 17%; con dos apoyos o andador del 22%; y los incapaces de andar una mortalidad del 33%. Si bien es cierto que otros, como Navarrete en 2009 (29), no han encontrado relación entre situación funcional previa y mortalidad.

Los pacientes en **mejor situación basal** podrán evolucionar hacia una **recuperación completa**, ganando progresivamente en independencia hasta su situación normal, pero los pacientes en un estado más límite, que denominamos de **prefragilidad**, pasarán probablemente a una situación de **mayor vulnerabilidad**, representando los **nuevos pacientes frágiles**, que sustituyen al grupo que era frágil antes de la fractura y ha ido falleciendo tras la misma. Si vemos los resultados del Índice de Barthel al año observamos como cuantitativamente la puntuación total media baja discretamente respecto a la basal (de 82 a 75 puntos). Por apartados, la distribución del grado de dependencia en cada uno de ellos, aunque no exactamente los porcentajes, es la misma al año que antes de la fractura, siendo el grupo más numeroso el de independientes, salvo para la deambulación y las ayudas para las escaleras, en los que el grupo más frecuente pasa del independiente a ser el dependiente leve. De forma cualitativa global, el mayor porcentaje de pacientes sigue siendo al año el de dependientes leves (47% frente a 45% basal), con una disminución de independientes (al año 31% frente a 42% basal) y un aumento de dependientes graves, pasando del 13% al 22% al año. Es decir, la **Tabla 12** refleja como el grupo de pacientes que sobrevive ve empeorada su dependencia por culpa de la fractura de cadera, siendo un número importante de pacientes capaz de volver a su situación previa al año, aunque otros previamente independientes pasan a ser dependientes leves, y empeorando el grupo de dependientes

DISCUSIÓN

graves, al sumarse a los pacientes en peor situación basal pero que sobreviven, aquellos que estaban en el límite antes de la caída, dependientes leves, y pasan a una situación de fragilidad por culpa de la misma, convirtiéndose en dependientes graves. Como se ha descrito, los dos apartados en los que el grupo mayoritario deja de ser el de pacientes independientes son el de la deambulaci3n y uno muy relacionado con esta, el uso de las escaleras. Uno de los componentes que define la **fragilidad** es la **velocidad de la marcha**, y otro el grado de **actividad f3sica**, por lo que si, como vemos, la **fractura de cadera afecta a la movilidad incluso un a3o despu3s de la fractura**, es comprensible pensar que **una parte de estos pacientes pasará a ser considerado frágil**. Es por tanto la recuperaci3n de la capacidad de caminar como se hac3a antes de la fractura, para as3 ganar en independencia, uno de los pilares sobre el que debe sustentarse la rehabilitaci3n de estos pacientes.

Un dato que ha sido menos recogido tras una fractura de cadera es el cambio en la **percepci3n de la calidad de vida relacionada con la salud**. El cuestionario Eq5D ha sido validado para la poblaci3n espa3ola y de forma sencilla, con solo 5 preguntas, permite obtener un doble resultado, por un lado una puntuaci3n calculada con una f3rmula que va restando puntos desde el m3ximo que es 1, y adicionalmente una visi3n descriptiva de la situaci3n en cada uno de los 5 apartados. La facilidad de las respuestas, con solo 3 opciones posibles: no tener limitaci3n, tener algo de dificultad o estar incapacitado / muy dolorido / deprimido; permite obtener de forma sencilla una aproximaci3n a la sensaci3n de calidad de vida de estos pacientes (240). Como sucede en el caso de la dependencia, se observa una ca3da importante en la puntuaci3n mediana entre la situaci3n basal y la puntuaci3n al mes. Contrariamente a lo que sucede con el 3ndice de Barthel la **puntuaci3n no acaba de mejorar al a3o de la fractura**, habi3ndose obtenido en la serie una puntuaci3n de casi la mitad respecto a la basal (de

0,649 basal a 0,337 al año). Esta cifra al año se encuentra en el rango inferior descrito por autores como Hansson (193), con puntuaciones que oscilaron entre 0,33 y 0,62 según las condiciones basales de los pacientes. Algo similar sucede en el caso de Tidemark, con una puntuación media a los 4 meses de 0,6, si bien en su caso parten de una puntuación más alta (0,85 frente a nuestro 0,65). Autores como Ekstrom (241), en su serie de 148 fracturas pertrocantéreas, tienen resultados más parecidos a los nuestros, con una media prefractura de 0,69, mostrando también la repercusión sobre la puntuación al año, con 0,59 puntos, bastante por encima de nuestro resultado. El trabajo de **Ekström recoge como la percepción de calidad de vida no llega a su nivel basal ni siquiera a los dos años tras la fractura** (0,66 a los dos años frente a 0,69 basal). Nos llama la atención la gran diferencia que observamos en la puntuación al año entre nuestra serie y la de Ekström. Uno de los problemas del Eq5D es la dificultad para extrapolar los resultados al aplicarse a poblaciones diferentes, pues al ser un cuestionario subjetivo se ve muy afectado por el ámbito socioeconómico y cultural que afecta a los entrevistados. Buecking (242), en su serie de 402 pacientes con fracturas de cadera refiere una puntuación basal de 0,71 descendiendo en el momento del alta hasta 0,46. Analizando apartado por apartado, vemos como en el aspecto de la **movilidad** la mayoría de pacientes considera que tiene **ciertas limitaciones**, pasando de un 4% que consideraban que no podían casi caminar antes de la fractura a un 11% al año. En cuanto a **la capacidad de cuidado personal** se vio **muy afectada** el primer mes, con casi un 30% de los pacientes refiriendo ser incapaces de asearse, y tras el primer año solo el 46% refería hacerlo sin problemas, cuando este porcentaje era del 61% antes de la fractura. En el apartado de realización de **actividades realizadas a diario el impacto fue importante**, pasando del 45% que consideraban no tener limitación antes de la fractura, a que tanto al mes (63%) como al año (39%) consideraban que no podían

DISCUSIÓN

realizar sus actividades diarias de forma normal. En cuanto a la **percepción del dolor** destacamos el hallazgo de que el 49% de la serie refería tener cierto dolor en su día a día ya incluso antes de la fractura, este porcentaje aumenta hasta el 66% al mes y en este caso casi se iguala a la situación basal al año, con un 52% refiriendo cierto dolor. No obstante el porcentaje de pacientes que consideran que tienen mucho dolor se mantiene más o menos estable, desde un 7% que respondieron de esta forma basalmente, a un 11% al mes y al año. Estas cifras coinciden con los resultados de la **toma de analgésico** para el control del dolor recogida en el apartado de resultados, en el que podemos ver como al año el 11% de los pacientes toman calmantes a diario, el 24% ocasionalmente y un 66% refiere no tener que tomar calmantes. Otros autores describen una percepción parecida del dolor (hasta 45% con mucho dolor a los 4 meses) y bastante mayor para la movilidad, en el que hasta el 38% de los pacientes describen muchos problemas para caminar (240). Otro de los apartados en los que se aprecia el **importante efecto** que **sobre la salud percibida** tiene la fractura de cadera es el referido a la **ansiedad / depresión**, y es que se pasa de un 44% que refieren no tener ansiedad a que la respuesta más frecuente, con un 40% al mes y **41% al año** sea que se **tiene mucha sensación de ansiedad / depresión**. De hecho, en este apartado el impacto al mes del alta se mantiene prácticamente igual al año de la cirugía, por lo que parece que existe un gran efecto emocional en estos pacientes tras una fractura de cadera que por lo menos en nuestra serie no se controló durante el primer año. Buecking asoció la toma de antidepresivos con una peor capacidad de recuperación en esta esfera de la salud, pero nosotros no recogimos datos como para poder ratificar esta afirmación. Este mismo autor, presenta sus resultados del Eq5D por apartados aunque solo en el momento del alta, obteniendo una distribución por puntuaciones en cada grupo similar al obtenido en nuestra serie al mes, en el que la mayoría de los pacientes se encontraban para cada apartado

moderadamente afectados, seguidos de los que referían estar muy limitados(242). Aunque no utilizando el Eq5D sino el **SF-36**, Hallberg (243) mostró como los pacientes con **fractura de cadera seguían sin alcanzar su nivel basal para actividad física y de la vida diaria en los dos años de seguimiento** de su estudio.

Se complementan estos resultados de calidad de vida percibida del Eq5D con los de dependencia arrojados por el **Índice de Barthel**. Si con este último hacíamos hincapié en la necesidad de potenciar la recuperación de la **marcha** para evitar una disminución de las reservas fisiológicas, al analizar **el Eq5D** podemos entrever que curiosamente nuestros pacientes consideran que recuperan su capacidad de movilidad de forma más o menos razonable, aunque sin llegar a los niveles previos a la fractura, pero piden mejorar el retorno a las **actividades que hacían previamente** y una mayor actuación sobre el impacto que en su **estado de ánimo** tuvo la fractura. La atención al estado emocional no debe subestimarse, siendo deseable diagnosticar correctamente los episodios de ansiedad o depresión de estos pacientes para poder ofrecerles tratamiento (242, 244). Autores como Matheny han hecho hincapié en la importancia de los problemas depresivos tras las fracturas de cadera, relacionando estados proinflamatorios con el riesgo de sufrir mayores síntomas de depresión el primer año después de la fractura (103). Son por tanto dos visiones complementarias que resulta interesante tener en mente ante la organización de sistemas de apoyo a los pacientes tras una fractura de cadera.

5.7 ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE MARCADORES INFLAMATORIOS EN EL CONTEXTO DE LA FRACTURA PERTROCANTÉREA DE CADERA

A lo largo del texto venimos exponiendo la importancia de la situación basal del paciente justo antes de su fractura de cadera a la hora de poder explicar mejor el pronóstico de estos pacientes. La **utilidad pronóstica** de determinadas **moléculas inflamatorias**, PCR, IL6, IL8, TNF- α , **ha sido determinado en diversos contextos** (49, 76, 77, 81, 82, 101, 105, 245-247). En el caso de la PCR, la respuesta inmune secundaria a una infección es detectada con ayuda de esta molécula (248), y la IL6 ha demostrado, por ejemplo, utilidad en pronosticar riesgo de mortalidad así como de complicaciones en pacientes politraumatizados (65, 66, 70, 84-87, 90). De manera similar, diversos autores han demostrado el aumento de los niveles circulantes de diferentes moléculas inflamatorias tras intervenciones quirúrgicas, con valores pronósticos diversos (249-252).

En el caso de nuestro estudio la **medición se realizó en 5 momentos distintos**. La primera muestra se obtuvo tras el diagnóstico en urgencias, siendo esta la que consideramos basal. Es cierto que simplemente el traumatismo produce una respuesta inflamatoria que hace que los marcadores se eleven, véase el caso de los pacientes politraumatizados, pero esta elevación lleva unas horas si no días (52, 82, 83, 86, 88, 90, 97), por lo que al haber transcurrido en general poco tiempo (como criterio de exclusión se estableció que, tras la caída, hubieran pasado más de 24 horas), hemos considerado esta medición como la representativa del estado basal de los pacientes. Un hallazgo que nos reafirmó en este hecho, y se verá un poco más adelante, es el valor de la PCR en la urgencia, con una media encontrada (0,32 mg/dL) que se considera como normal (<0,5

mg/dL). Solo un 22% de los pacientes se intervinieron antes de las 48h, reflejando que no era habitual que estos pacientes se operaran el mismo día que ingresaban por urgencias, por lo que nos pareció interesante valorar como cambiaban los niveles de las moléculas analizadas hasta el momento de la cirugía, de ahí que la segunda medición se estableciera en el momento preoperatorio inmediato. La tercera medición fue a las 24h tras la cirugía. Este momento de medición nos resultaba a priori muy interesante, pues tendemos a pensar en la importancia del impacto que tiene la cirugía sobre estos pacientes. Veremos que no es despreciable, pero a largo plazo tiene menos relevancia de la que previamente pensábamos. Otras mediciones que consideramos podían ser útiles fueron las realizadas a las 72 horas tras la cirugía y el día del alta, con intención de valorar como se iban normalizando o no los marcadores. Si bien estos 5 momentos de medición fueron la intención inicial del estudio, durante el desarrollo del mismo encontramos diversos problemas para realizar todas las mediciones en cada uno de los momentos establecidos. Es por ello que la “n” en cada momento difiere según las moléculas que analizamos, pues encontramos distintas dificultades del tipo rotura de la cadena de frío, olvidos por parte del personal encargado de la extracción de sacar las muestras necesarias, problemas con el procesado en el laboratorio, etc. Estos fallos de medición afectaron especialmente a los dos últimos momentos de medición, por lo que para el análisis de la mortalidad y de las complicaciones fueron desestimados, realizándose los estudios estadísticos sobre las 3 primeras mediciones.

Una posible crítica a este trabajo sería la **falta de un grupo control**. El trabajo de Sun en 2011(97), con un enfoque similar al nuestro, sí realizó mediciones a un grupo control, de pacientes mayores de 60 años sanos. Encontró que existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con fractura de cadera y el sano en las tres moléculas que analizan, IL6, IL10 y TNF- α . Igualmente Hergenroeder realizó en su

DISCUSIÓN

investigación de 2010 (85) un trabajo sobre el uso clínico de la IL6 tras un TCE. Analizó los niveles de IL6 en voluntarios sanos, y en todos ellos los niveles fueron inferiores a 5 pg/mL. También Spiliopoulou en 2001 (99), en su trabajo de medición de los cambios locales y sistémicos de citoquinas tras una fractura de cadera, valoró un grupo control de pacientes sanos emparejados por edad y sexo, en el que los niveles de IL6, TNF- α y PCR tuvieron elevaciones significativas en el grupo con traumatismo respecto a los controles. Dado que, la literatura avalaba la elevación de marcadores inflamatorios en los pacientes que sufren una fractura de cadera respecto a controles sanos, no creímos necesario el análisis de un grupo control.

Hablamos primero de los **valores medios** encontrados para cada una de las moléculas analizadas en los 5 momentos en los que se realizaron las determinaciones. Podemos así tener una visión general de cómo se comportan cada una de estas moléculas en el proceso de una fractura pertrocanterea.

Empezando con la **PCR**, mostró un comportamiento bastante habitual, con valores normales a nivel basal, por debajo de 0,5 mg/dL como decíamos previamente, ascendiendo progresivamente hasta alcanzar su pico máximo a las 72h tras la cirugía, con una casi normalización el día del alta. Se refleja así el decalaje entre el evento que desencadena la liberación de la PCR, en este caso la fractura, que produce un aumento hasta cifras de 6 mg/dL de media justo antes de la intervención, y la cirugía, que potencia el ascenso de los niveles ya previamente elevados hasta las cifras máximas de casi 10 mg/dL que encontramos a las 72 horas de la cirugía, coincidiendo con lo que pasa en otros casos como en el contexto de una infección o de otras intervenciones quirúrgicas (253-256).

El empleo de las **citoquinas como marcadores inflamatorios** se debe en parte a la velocidad con la que estas moléculas experimentan cambios séricos tras el estímulo inflamatorio. Los hallazgos casuales de Yiu en 2006 (257), obtenidos en el contexto de un ensayo clínico en 6 voluntarios sanos en el que se produjo una cascada inflamatoria casi mortal secundaria a la administración del Ac monoclonal Anti-CD28 (TGN1412), permitieron un estudio muy preciso sobre la dinámica de estas moléculas en este contexto (Fig. 71).

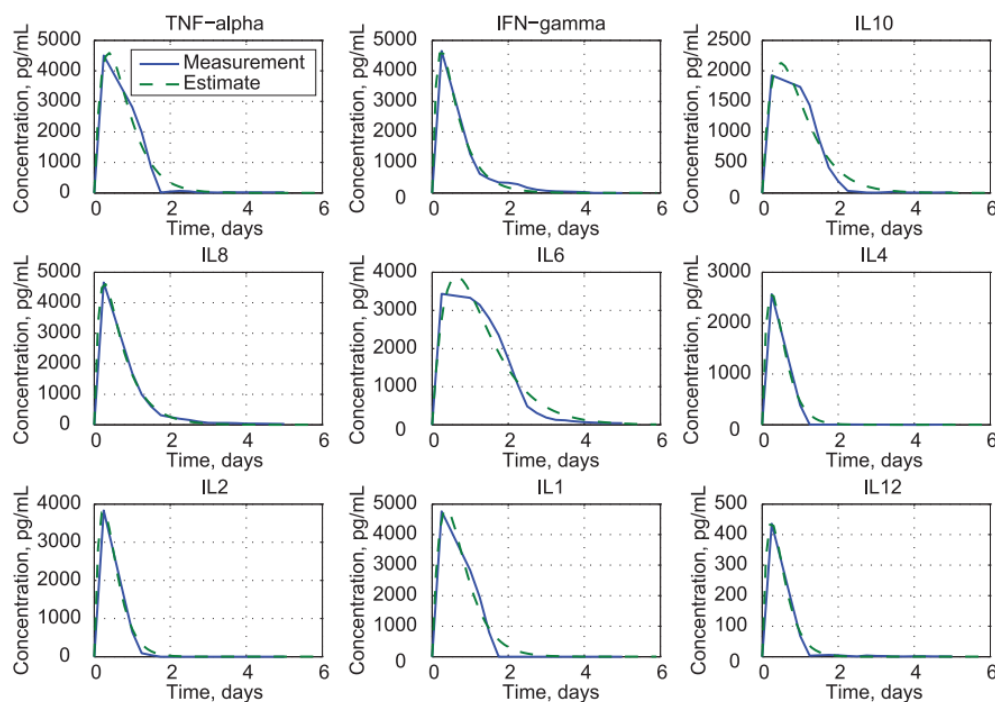


Figure 1. Comparison of clinical trial data [11] and estimates from uncoupled second-order models of cytokine response.
doi:10.1371/journal.pone.0045027.g001

Figura 71. Se muestran los cambios en sangre de, entre otras, TNF alfa, IL6, IL8, IL10, tras desencadenarse la respuesta inflamatoria. Tomada con permiso de Yiu HH, Graham AL, Stengel RF (2012) Dynamics of a Cytokine Storm. PLoS ONE 7(10): e45027 (figura 1).

En nuestro caso, obviamente no se produce una respuesta inflamatoria tan acentuada, muy lejos de los niveles por encima de los 1000 pg/mL que se observaron,

DISCUSIÓN

pero valga la imagen anterior para ver la velocidad con la que aumentan estas citoquinas en sangre.

En nuestros pacientes encontramos que, ya en la urgencia, los niveles medios medidos de **IL6** están por encima de los valores considerados de referencia (2 – 3,4 pg/mL), siendo de 45pg/mL. Otro punto que ratifica la rapidez de los cambios de la IL6 es ver como descendieron sus niveles hasta los 25 pg/mL justo antes de la cirugía, lo que refleja la “relajación” del sistema inmunitario tras el golpe inflamatorio producido por la caída. Otro hallazgo destacado es el gran impacto inflamatorio que tiene la cirugía, pues encontramos el día posterior a la misma los niveles más elevados de IL6 con cifras de 74 pg/mL. Esta gran elevación puede hacer pensar que el evento que puede marcar el pronóstico de estos pacientes es la cirugía, y como cada paciente es capaz de soportar este estímulo inflamatorio. Autores como Sun (97) describen cifras de IL6 parecidas, con niveles al ingreso tras una fractura de cadera de 34,88 pg/mL, preoperatorias de 34,5 pg/mL (si bien en su caso la mayoría de los pacientes fue intervenido de urgencia), y postoperatorias de 84,42 pg/mL a las 24h, 81,49 pg/mL a los 3 días y 50,86 pg/mL a los 5 días. Encuentra por tanto una curva similar a la nuestra (**Fig. 72**).

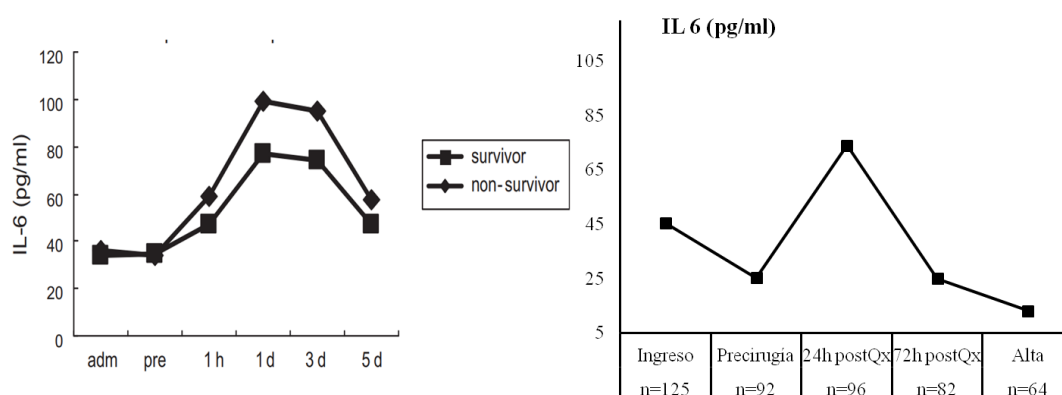


Figura 72. A la izquierda curva de los niveles de IL6 publicados por Sun, nótese el mínimo cambio entre ingreso y preoperatorio, puesto que todos los pacientes eran operados de urgencia, y como 1 horas tras la cirugía ya se empieza a elevar la IL6. A la derecha la curva de nuestro estudio.

Veremos posteriormente que aunque lo parezca, en nuestro caso no es tan importante, de cara al pronóstico a largo plazo, el impacto inflamatorio de la cirugía, como cabría pensar al encontrar cifras tan elevadas de IL6 tras la misma. Al igual que tras el traumatismo, se produce un descenso marcado de los niveles de la molécula ya el tercer día postquirúrgico, descenso que continúa hasta el momento del alta. Otros autores como Sedlar han obtenido resultados similares (79).

La **IL8** no tiene el papel protagonista que sí puede tener la IL6, no obstante ha sido empleada con valor pronóstico en otros ámbitos, habiendo demostrado utilidad en el contexto traumático (47) así como para predecir la aparición de delirium (100, 101), entre otras patologías (247). En nuestra serie encontramos valores elevados ya en la urgencia (11 pg/mL), con un aumento progresivo hasta el día después de la cirugía, disminuyendo a partir de ese momento, aunque de manera muy lenta. Kazmi en 2010 estudió las diferencias de comportamiento de la IL8 entre fracturas pertrocanteréas y subcapitales, y describió como los niveles más altos se encontraron también en el momento postoperatorio (6 horas tras la cirugía), estando más elevados en las fracturas pertrocanteréas (21,7 pg/mL) frente a las intracapsulares (17 pg /mL). Chocantes son los resultados de Del Prete (77), quién describe una caída importante de la IL8 1 hora tras la cirugía, hasta los 32 pg/mL, desde la medición previa que realizan 1 hora antes de la misma (244,7 pg/mL). Este autor reconoce no obstante que las mediciones realizadas eran escasas y atribuye este descenso tan acusado a la estabilización de la fractura. Sus resultados no parecen concordar con otros publicados en el contexto de pacientes politraumatizados, en el que pese a fijarse la fractura siguen elevándose los niveles de IL8 respecto a antes de la cirugía (67). Como decíamos previamente con la IL6, cabría pensar, encontrándonos las cifras más altas en la medición postcirugía, que el momento a priori importante es el relacionado con la cirugía, pero recordemos que estas son las

DISCUSIÓN

cifras medias de toda la serie, y veremos posteriormente lo que ocurre cuando comparamos los niveles de las moléculas entre los que fallecen el primer año y los sobrevivientes.

La **IL10** se considera una citoquina fundamentalmente antiinflamatoria, por lo que podría esperarse un comportamiento antagónico entre IL6 / IL8 y la IL10, con elevación de esta última coincidiendo con descensos de las otras dos (258). Por tanto pensamos en la posible utilidad de la **IL10** como mediador antiinflamatorio, pero encontramos un problema con el nivel de detección del sistema empleado para analizarla (situado en 5 pg/mL), problema también descrito por otros autores (102). Sin embargo, Sun (97) sí encontró valores elevados desde el momento del ingreso y hasta el 5° día, en todos los casos por encima del nivel de detección empleado por nosotros. Otros como Del Petre obtuvieron cifras que se hubieran encontrado por debajo de nuestro nivel de detección (2,89 pg/mL 1h antes de la cirugía y 8,9 pg/mL 1h después. Beloosesky (98) realizó una investigación sobre los cambios perioperatorios de diversas citoquinas inflamatorias, entre ellas la PCR, IL6, IL8, IL10 y TNF alfa, y encontró también una cierta elevación de la IL10 tras la cirugía, con valores que oscilaron entre 7 pg/mL y 4 pg/mL, lo que igualmente podría justificar nuestra falta de detección en el laboratorio. Reproducimos los resultados de medición de Beloosesky y Sun, así como los nuestros para que puedan apreciarse las similitudes (**Tabla 13**).

		INGRESO	24H POSTQX	ALTA
PCR (mg/dL)	Urda	0,32	9,54	3,18
	Beloosesky	1,51	17,06	7,34
	Sun	-	-	-
IL6 (pg/mL)	Urda	45,38	74	13,05
	Beloosesky	39,44	47,27	20,84
	Sun	34,88	84,42	50,86
IL8 (pg/mL)	Urda	10,60	17,75	14,7
	Beloosesky	26,88	32,96	34,39
	Sun	-	-	-
IL10 (pg/mL)	Urda	5,21	5,15	5
	Beloosesky	7,18	6,4	4,22
	Sun	38,31	71,44	38,79
TNF-ALFA (pg/mL)	Urda	8,97	12,8	10,6
	Beloosesky	10,42	12,7	10,47
	Sun	58,64	76,76	39,49

Tabla 13. Comparativa de los resultados analíticos publicados por Beloosesky(98), Sun(97) y los obtenidos en nuestros pacientes.

Otra molécula empleada con fines pronósticos en otras patologías es el **TNF- α** . En nuestra serie sus niveles siguen un comportamiento bastante paralelo al que encontramos con la IL8, con cifras ya elevadas en urgencias (9 pg/mL), que fueron aumentando progresivamente hasta el 1er día postoperatorio cuando alcanzó su nivel más alto (13 pg/mL), disminuyendo poco a poco hasta el alta. Este comportamiento es similar al observado por Beloosesky, Sun (97, 98) y, aunque en momentos de medición algo diferentes, Del Prete (77).

DISCUSIÓN

Es interesante ver como en la **medición preoperatoria las cifras del TNF- α , IL8 y PCR son más elevadas que en la urgencia, lo que no sucede con la IL6**, cuyos niveles descienden desde la primera medición. Esto viene a remarcar la velocidad con la que cambian las cifras de IL6 según el grado de respuesta inflamatoria, lo que le otorga un papel protagonista cuando queremos seleccionar una molécula que nos indique de forma lo más precisa posible cual es el estado inflamatorio de un paciente. Sin el hallazgo de la IL6, podríamos pensar que los pacientes de nuestra serie seguían notando el efecto del traumatismo hasta la cirugía y por eso se mantienen elevados los niveles de las moléculas medidas, como reflejo del traumatismo y no de un estado proinflamatorio. Esto es parcialmente cierto, de hecho la IL6 desciende pero no se normaliza, por motivos como la movilidad del foco de fractura, pero sumado a esto lo que muestran los niveles cada vez más altos de PCR, TNF- α e IL8 hasta la cirugía es el decalaje que existe entre el desencadenante inflamatorio y el aumento de estas moléculas en el plasma.

La **prealbúmina** se emplea sobre todo para la valoración del estado nutricional de los pacientes, habiendo demostrado más utilidad que la albúmina, pues la vida media de ésta es de 21 días, mientras que la de la prealbúmina es de solo 2 días, lo que permite una visión más real del estado nutricional actual del paciente (259). En nuestra serie, el comportamiento de esta molécula refleja el deletéreo efecto de los primeros días de ingreso y de la cirugía sobre el estado nutricional de los pacientes, pasando de cifras normales de 20 mg/dL en el ingreso (rango de referencia 14 – 40 mg/dL) a cifras de 13 mg/dL el tercer día postoperatorio. Este escenario de alteración nutricional y déficit proteico ya fue descrito por Patterson en 1992, quién describió cifras de 12 mg/dL en el postoperatorio inmediato con una recuperación hasta niveles normales durante el ingreso (259). Esta afectación del estado nutricional está condicionada por el estado

catabólico en el que se encuentran los pacientes debido al traumatismo y a la cirugía, y al hecho de que no realizan una ingesta calórica suficiente como para volver a una situación anabólica. En nuestro caso el tercer día tras la cirugía persistía el estado catabólico, y no fue hasta el alta cuando nos encontramos una situación anabólica, demostrado por la corrección de los niveles de prealbúmina. El descenso inicial puede ser achacable entre otros factores al estrés que para el paciente supone la caída y la hospitalización, con un cambio en sus costumbres alimentarias, en horarios, capacidad para comer tumbado, etc., que disminuyen la ingesta total de calorías al día. A esto hay que probablemente sumarle el tiempo de ayunas antes y después de la cirugía, que en total pueden suponer casi 24h sin ingesta calórica, y que aquí se refleja en la caída de los niveles de prealbúmina hasta el tercer día tras la cirugía. Poco a poco, al movilizarse más el paciente, sentarse con menos dolor e intervenir los geriatras, se consigue una normalización del estado nutricional en el momento del alta, lo que sin duda contribuye a disminuir la aparición de complicaciones posteriores (260). Múltiples **abordajes terapéuticos** se han planteado para luchar contra la **desnutrición** en estos pacientes, desde tratamiento con hormona de crecimiento hasta el uso de nutrición parenteral (261). En nuestro Centro se emplean por parte de los geriatras suplementos proteicos por vía oral, que han demostrado un mayor coste-efectividad (262), con pocos efectos secundarios y como se puede observar por nuestros resultados una buena capacidad de recuperar el estado nutricional previo al ingreso.

Las dos últimas moléculas medidas fueron los **factores 3 y 4 del complemento**. Como decíamos en la introducción, es importante recordar que la respuesta inflamatoria incluye la activación de la cascada del complemento. Los distintos factores que forman la cascada se encuentran en forma soluble en el plasma, y al activarse la vía clásica van “gastándose” los distintos elementos que la forman, pues se van activando y no son

DISCUSIÓN

detectados con las técnicas de medición empleadas, lo que implica que sus niveles circulantes vayan descendiendo, como por ejemplo observó Baëhl con el factor C5 que se encontraba con niveles bajos respecto a un grupo control en el momento del ingreso por una fractura de cadera (263), o como ocurre en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Es importante aclarar esto para comprender mejor el comportamiento contrario al que hemos visto con la IL6 del C3 y el C4, en los que las **cifras más bajas**, reflejando por tanto una **mayor intensidad de la respuesta inflamatoria**, las encontramos en el momento del ingreso y tras la cirugía, elevándose posteriormente hasta el momento del alta, en el que los niveles fueron los mayores medidos (cerca de los valores de referencia del laboratorio). Los efectos de la activación de la cascada del complemento han sido investigados en el ámbito de pacientes politraumatizados (264), pero, salvo el de Baëhl ya comentado, no hemos encontrado otros trabajos sobre su comportamiento específicamente tras una fractura de cadera.

5.8 LOS MARCADORES INFLAMATORIOS Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD TRAS LA FRACTURA PERTROCANTÉREA

Llegamos a una de las partes más importantes de este texto. Como bien indica el título de esta investigación, el fin último es **identificar el potencial pronóstico** de diversas moléculas inflamatorias, determinando cual sería el momento idóneo de medición y a partir de qué niveles pueden considerarse más útiles.

El método de análisis empleado permite valorar el comportamiento de las moléculas entre los pacientes que sobreviven al año y los que no. Se valoraron las

mediciones sólo de los tres primeros momentos, urgencias, antes de la intervención y 24 horas tras la misma. Se descartaron las mediciones de las 72 horas y del alta por el alto número de pérdidas que se registraron por al fallo de las mediciones analíticas, y que hubiera hecho muy difícil alcanzar cualquier nivel de significación estadística. Valoramos **dos curvas**, la de los **sobrevivientes** y los **fallecidos**, pudiendo establecer diferencias, no solo en los niveles en cada momento de medición sino en el comportamiento que tuvieron los marcadores globalmente entre las tres mediciones o entre cada uno de los momentos analizados.

La única **molécula no inflamatoria** que se midió y se ha valorado como posible marcador pronóstico es la **hemoglobina**. La anemia ha sido ya identificada como un elemento clave en la aparición de complicaciones a lo largo de este texto, y otros autores han determinado igualmente su utilidad de cara a la supervivencia (131, 265, 266), por lo que nos pareció interesante ver su comportamiento en nuestra serie. Efectivamente encontramos que aquellos pacientes que sobreviven tienen niveles mayores de hemoglobina al ingreso y justo antes de la cirugía respecto a los que fallecen, con diferencias estadísticamente significativas. Esto coincide con grandes series como la de Kovar de 2015 de 3595 pacientes o la de Zhang de 1330 fractura de cadera, en las que encontraron relación entre mortalidad y anemia en el momento del ingreso, pero no en el momento postquirúrgico, y concluyen que el momento a elegir para usar la **anemia como predictor de mortalidad es la medición de urgencias**(267, 268), similar igualmente a los hallazgos de Bhaskar en su serie de 791 pacientes (269). Aquí en España, Menéndez-Colino, y su grupo del hospital La Paz de Madrid, también han publicado en 2018 una serie de 509 pacientes en los que la anemia al ingreso demostró ser un factor independiente para la mortalidad al año (270). Parece por tanto que los pacientes que sobreviven parten, antes de la fractura, de unos niveles de

DISCUSIÓN

hemoglobina superiores, lo que lleva a pensar que se encontraban en un mejor estado basal respecto a los que fallecen. Estamos identificando por tanto un grupo con mayor riesgo de mortalidad al año en base a su situación previa a la fractura. Existen números autores que describen la asociación entre la existencia de anemia y una situación de fragilidad. Autores como Röhrig o Ng han descrito la fisiopatología que une la anemia con un estado proinflamatorio y de fragilidad (271, 272), por lo que creemos que el grupo de pacientes anémicos al ingreso corresponde mayoritariamente con aquellos que se encontraban en situación de fragilidad previa a la caída. Como se ha podido observar en los resultados, los niveles medios de hemoglobina están por encima de 10 g/dL, pues por debajo de este nivel se procede a trasfundir a los pacientes para que lleguen en estado lo más óptimo posible a la cirugía. Se aprecia en la **Figura 40** cómo se produce una anemización parecida entre el grupo exitus y no exitus, entre el momento del ingreso y el día de la cirugía. Atribuimos a la fractura pertrocanterea este sangrado, habiéndose descrito pérdidas de sangre de entre 500 ml y 1500 ml por culpa de la misma, pese a los intentos de controlarla con el uso de tracciones blandas hasta el momento de la cirugía (273).

Una crítica que puede surgir a este análisis de la hemoglobina es la falta de diferenciación por sexos. Como se verá más adelante en el apartado del modelo de predicción creado, se tomó como valor pronóstico una cifra de hemoglobina inferior a 10 gr/dL, cifra que se considera anemia según la definición de la OMS, tanto para hombres como para mujeres (274).

En el total de la muestra estudiada ya hemos descrito los elevados niveles plasmáticos de **IL6, IL8, TNF- α y PCR** respecto a cifras normales. Los altos niveles observados en relación con la cirugía nos harían pensar que ésta puede ser responsable de un estado proinflamatorio posterior mantenido, que se relacione con mayores

complicaciones o incluso la muerte durante el primer año. El análisis estadístico posterior es muy revelador pues no encontramos asociación estadísticamente significativa entre el ascenso de los niveles de los marcadores inflamatorios medidos en el momento posterior a la cirugía y el exitus el primer año. Sin embargo, sí que hallamos **diferencias estadísticamente significativas entre mayores niveles de moléculas inflamatorias en el momento del ingreso por urgencias y mortalidad al año de la fractura**. Nos parece, como sucede con la hemoglobina al ingreso, que estamos identificando al grupo de pacientes con una situación proinflamatoria basal, en el contexto de un estado de fragilidad, y por tanto con mayor riesgo intrínseco de fallecer al desequilibrarse aún más su situación fisiológica a causa del evento estresante que supone la fractura de cadera. Asociado a esto, al analizar las curvas de manera global, encontramos que el comportamiento de los niveles de IL6, PCR y TNF- α es diferente entre los paciente que sobreviven y los que no, observándose como los **pacientes que mueren** tienen mayores niveles de estas moléculas tanto al ingreso como antes de operarse, reflejando una **situación proinflamatoria mantenida en el tiempo**. Es decir, aunque el propio traumatismo y la cirugía desencadenen una respuesta inflamatoria que produce un aumento de citoquinas circulantes respecto a la población sana, observamos niveles aún más elevados de forma persistente de PCR, IL6 y TNF- α entre los pacientes que fallecieron el primer año, lo que creemos refleja ese estado proinflamatorio del **grupo de pacientes frágiles**.

La **asociación** entre un **estado proinflamatorio** y **fragilidad** ha ido describiéndose con más detalle en los últimos años. Una descripción muy interesante de los diferentes mecanismos de fragilidad fue la descrita por Chen en 2014 (275). Este autor realiza un exhaustivo estudio de la **patogénesis de la fragilidad** que resumimos en la **Fig. 73**.

DISCUSIÓN

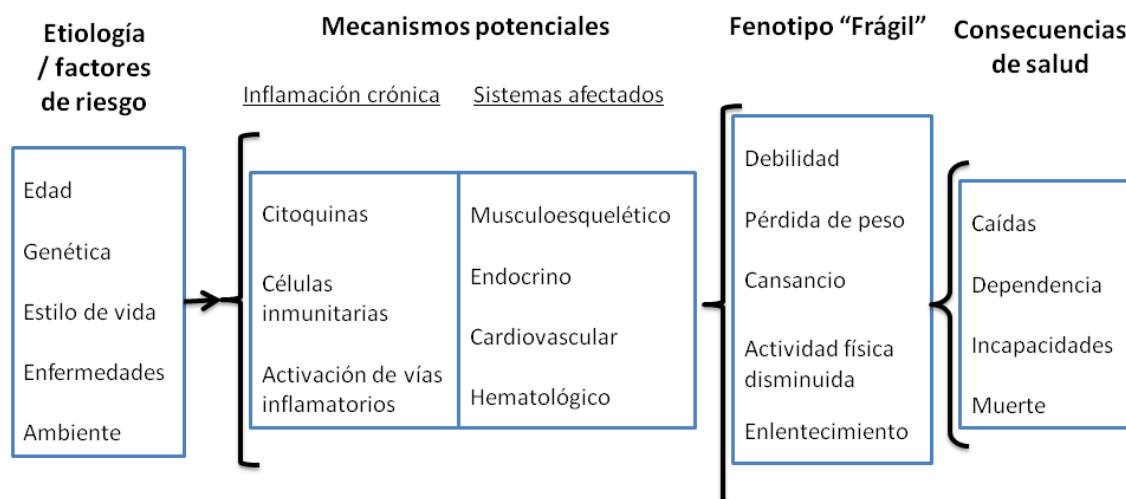


Figura 73. Teoría sobre la patogénesis del síndrome de fragilidad, con los hipotéticos mecanismos que dan lugar a la fragilidad.

Concretamente Chen describe como diversos estudios en cultivos celulares, modelos murinos y grandes cohortes en población envejecida han confirmado la asociación entre fragilidad y niveles elevados de IL6, PCR y TNF- α . Parece, según sus conclusiones, que la **activación del sistema inmune** puede ser uno de los procesos que **antecedan a la situación de inflamación crónica en la patogénesis de la fragilidad**.

Los **mecanismos** que pueden dar lugar a un **estado proinflamatorio** han sido descritos por autores como Joseph (111). Se han involucrado en esta activación del sistema inmune factores como el **déficit de estrógenos o de andrógenos**, lo que produce un aumento sutil de los niveles de IL6, que parece se vuelve solo fisiológicamente relevante cuando se produce otro estímulo inflamatorio. Otros factores descritos han sido el **aumento del tejido adiposo**, el cual es fuente de citoquinas proinflamatorias, y la **sarcopenia**, por la liberación de IL6 secundaria a microlesiones musculares en el contexto de actividades de la vida diaria (276). Otros factores asociados al estado proinflamatorio que produce niveles elevados de IL6 en el anciano frágil son la **anemia**, la disminución de la masa corporal magra (peso corporal menos

grasa corporal), **trombocitosis, osteoporosis, disminución del colesterol sérico, disminución de albúmina y demencia.**

Probablemente uno de los mayores trabajos sobre la **relación entre inflamación y fragilidad** en el anciano es el meta-análisis de Soysal de 2016 (277). En él, tras estudiar los datos de casi 24.000 ancianos se extraen conclusiones que pueden parecer contradictorias. Por un lado describe resultados de estudios transversales, en los cuales la **fragilidad** y la **pre-fragilidad** estaban asociadas con **niveles** significativamente **elevados** de **IL6** y de **PCR**, tanto en pacientes institucionalizados como de la comunidad. Sin embargo, en su meta-análisis longitudinal encontró como, tras ajustar por factores de confusión potenciales, ni la PCR ni la IL6 estaban asociados con mayor riesgo de fragilidad. La conclusión de este autor es que la presencia elevada de estos dos marcadores inflamatorios no constituye un factor predisponente para desarrollar fragilidad, sino que estos **niveles elevados son consecuencia de una fragilidad ya establecida**. En nuestro caso, la presencia de **niveles elevados de PCR y de IL6 en el momento del ingreso indica que estamos ante el subgrupo de pacientes frágiles** y por tanto con mayor riesgo de fallecer como indican los resultados del análisis estadístico. **Existe, en nuestra opinión, un riesgo intrínseco en estos pacientes de fallecer en poco tiempo, no por el mero hecho de la fractura de cadera, sino por su estado de fragilidad previo.** El trabajo de Roubenoff (278), realizado a partir de la cohorte de pacientes del estudio Framingham, ya demostró como la sola presencia de niveles elevados de IL6, PCR y TNF- α se asociaba con mayor probabilidad de fallecer en los siguientes 4 años.

Autores como Ensrud (114) han descrito también el **aumento del riesgo de mortalidad en población frágil** con un aumento del riesgo de 1,8 (IC95% 1,56 – 2,13) frente a población sana. Fulop, Yao y Chang (112, 279, 280) también describen la

DISCUSIÓN

asociación entre fragilidad y niveles aumentados de PCR, IL6 y TNF- α , produciendo todo ello un aumento del riesgo de mortalidad, con un RR que oscila entre 1,7 y 3,5 según las cifras de las distintas citoquinas.

Kulmala en 2014 identificó la **fragilidad como predictor de mortalidad** por cualquier causa en población anciana (281). En concreto describió un riesgo de mortalidad a 4 años tras ajustar por edad de 5,1 (IC 95% 2,8 – 9,4). Concluye además que los pacientes con **mayor riesgo de fallecer** son **aquellos que sufren el paso de un estado de prefragilidad a uno de fragilidad**, lo que podría explicar el aumento del riesgo de mortalidad que vemos en los pacientes con fractura de cadera más allá del año, como describe Ojeda (31). También Zaslavsky identificó a pacientes frágiles con ayuda de la escala *Women's Health Initiative*, estableciendo que tenían un aumento del riesgo de caídas (HR=1,49; p=0,003), de fracturas de cadera (HR=1,87, p=0,04) y de mortalidad (HR=2,32, p<0,001) (282). Se convierte por tanto en **fundamental identificar** no solo a los pacientes frágiles en el momento de la fractura de cadera, sino también **aquellos en situación de pre-fragilidad y que pasan a convertirse en frágiles** a consecuencia de la fractura de cadera (por las consecuencias que ya hemos citado de disminución de la capacidad de marcha, aumento de dependencia, necesidad de ayudas para caminar, etc.), pues pasan a tener un alto riesgo de mortalidad en los años siguientes.

Curiosamente, como se indicaba antes, los niveles de PCR e IL6 no difieren tras la cirugía entre los pacientes que fallecen y los que no. El estudio de Sun (97) sí encontró diferencias entre los niveles postquirúrgicos y mortalidad al año, lo cual explicamos por la rapidez con la que se intervenía a los pacientes (menos de 24 horas tras el ingreso), por lo que probablemente su medición postoperatorio no hace más que reflejar la situación basal de sus pacientes.

Es importante darse cuenta, mirando en conjunto las gráficas, como la curva de los pacientes que fallecen está por encima de los que sobreviven en el caso de la IL6, IL8, PCR y TNF- α . Esto nos permite decir, aunque no se alcance el nivel de significación en todos los momentos de las mediciones, probablemente por el tamaño muestral de fallecidos, que los pacientes que mueren el primer año tras una fractura pertrocantérea de cadera tenían durante el ingreso una situación proinflamatoria respecto al grupo que no fallece. Si miramos los tres momentos analizados, encontramos que la única medición en la que los niveles de IL6, IL8, PCR y TNF- α estaban más elevados en el grupo de exitus frente al de sobrevivientes fue la de la urgencia, reflejo como decíamos de una situación basal proinflamatoria en este grupo. Por tanto, pese al estrés de la cirugía y las complicaciones que aparecen asociadas al ingreso hospitalario, parece que **lo más determinante es la situación basal del paciente al ingreso**, y por tanto la capacidad de su homeostasis para afrontar un evento estresante. Vemos, por ejemplo en el caso de la IL6, como entre la urgencia y la cirugía tanto el grupo que fallece como el que no lo hace ven disminuidos de forma paralela las cifras de IL6, pero manteniéndose superiores de forma estadísticamente significativa los niveles en el **grupo exitus**, lo que indica la **dificultad** de estos pacientes **para volver a un estado de no inflamación tras un evento estresante**. Posteriormente aumentan los niveles de IL6 en ambos grupos a las 24h postcirugía, a causa de la intervención, pero vemos que en ese momento no hay diferencias entre el grupo que fallece y el que sobrevive, es decir, el momento que podemos considerar más estresante durante el ingreso, no tiene realmente un valor de cara al futuro de estos pacientes, lo que es **importante es su capacidad para recuperarse del evento estresante**, que como decimos parece que está **disminuida en el grupo de pacientes que fallecerá**. Baune ha sido otro de los autores en describir la asociación entre este estado de inflamación de

DISCUSIÓN

bajo grado, definido por niveles elevados de IL6, y un aumento del riesgo de fallecer por cualquier causa, en una cohorte inicialmente sana de 385 habitantes de Augsburg (sur de Alemania) seguida durante 20 años (283).

La **IL8** refleja exactamente lo que indicábamos anteriormente, una elevación mantenida de sus niveles en los pacientes que fallecieron el primer año, aunque en este caso solo encontramos **diferencias** estadísticamente significativas en el momento del **ingreso**, por lo que nos reafirmamos en la importancia del estado basal del paciente cara a su supervivencia a largo plazo. Los niveles elevados de IL8 han sido asociados a un aumento de mortalidad en otros contextos. Hanning en 2016 halló relación entre el desarrollo de atrofia cerebral, mortalidad y niveles elevados de IL8 (284). Tras un **síndrome coronario agudo** también se han descrito las cifras de **IL8** en el momento de ingreso como **predictor independiente de mortalidad** por cualquier causa en los cinco años siguientes (285). Los autores de esta investigación de 2016 remarcan como la asociación entre la IL8 y la mortalidad es independiente de variables clínicas, de laboratorio o angiográficas empleadas habitualmente para determinar el pronóstico, por lo que creemos que, como en nuestro caso con las fracturas de cadera, están identificando, gracias a los niveles elevados de IL8, aquellos pacientes con un estado proinflamatorio basal y por tanto más frágiles. Otros contextos en los que se ha determinado el valor pronóstico de la IL8 han sido la enterocolitis necrotizante de los prematuros y la hepatopatía alcohólica aguda (286, 287).

La utilidad de la **PCR** como herramienta diagnóstica ya ha sido descrita previamente en el texto. En nuestro caso vemos como ya en el **momento del ingreso** encontramos diferencias estadísticamente significativas, con **niveles más elevados** en el **grupo que falleció** el primer año. Apreciamos además que en este grupo se produce un aumento más notable de los niveles de PCR hasta el momento del ingreso, lo que puede

reflejar ese estado de hiperexcitabilidad del sistema inmunitario del que hablamos. Bien es cierto que esta elevación entre la medición en urgencias y la preoperatorio podría reflejar la intensidad del traumatismo, pues como hemos dicho previamente existe cierto decalaje entre el evento inflamatorio y la elevación de los niveles de PCR en plasma. Si los niveles de PCR en el momento del ingreso fueran similares entre los dos grupos y se elevase luego solo en uno pensaríamos que estamos viendo reflejado efectivamente la intensidad del traumatismo, pero en este caso ya en el momento del ingreso existen niveles más elevados en el grupo que fallece, lo que dado los tiempos medios descritos por otros autores de elevación de PCR en sangre, pensamos que debe ser el reflejo de la situación proinflamatoria basal del paciente.

El **TNF- α** se comporta igual que la IL8, pero en este caso encontramos niveles superiores en el grupo exitus, de forma estadísticamente significativa, en los tres momentos analizados. Es visualmente fácil de estimar la situación proinflamatoria del grupo que fallece respecto del que sobrevive (**Fig. 44**). Ya hemos descrito previamente como otros autores asocian esta situación de estrés inflamatorio con mayor riesgo de mortalidad. Es interesante remarcar el papel pronóstico que se le ha otorgado al **TNF- α** antes incluso de producirse la fractura de cadera. Barbour publicó en 2012 y 2014 (94, 109) sus investigaciones sobre la asociación entre moléculas inflamatorias, entre ellas el **TNF- α** , y el **riesgo de sufrir una fractura de cadera**. Las conclusiones de este autor, y otros como Ing (288), Cauley (95, 96) o Joseph (111) ponen de manifiesto la asociación entre citoquinas inflamatorias y riesgo de fractura osteoporótica y ya hemos citado el trabajo de Ensrud en el que resume la asociación entre fragilidad, caídas, fracturas y mortalidad (114).

Los resultados del **complemento** son menos clarificadores que las moléculas anteriores. Recordemos que la respuesta inmune se acompaña de un descenso de los

DISCUSIÓN

niveles circulantes de los factores del complemento, pues se van gastando al activarse la cascada del complemento. En el caso del **factor C4** no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los momentos analizados, ni en el comportamiento de la curva. Sí en el caso del **C3**, en el que vemos **aumentar sus cifras entre el ingreso y la cirugía en el grupo de pacientes que sobrevive**, lo que indica una buena respuesta al estrés inflamatorio, dejando de gastarse el complemento al desactivarse la cascada, y por tanto volviendo a aumentar los niveles de factores circulantes y por tanto mensurables. Respuesta ante el estrés inflamatorio que no es tan buena en el grupo que falleció en el que vemos como persiste la respuesta inmune con descenso paulatino de las cifras de C3 a lo largo de las 3 mediciones.

No hemos encontrado investigaciones sobre el valor de los factores de la cascada del complemento en el contexto de la fractura de cadera. Sí existen diversas publicaciones otorgando valor pronóstico a factores como el C3 en situaciones de sepsis (289), fracaso renal agudo (290) o fallo cardíaco (291). Ren publicó en 2012 sus resultados del análisis de C3 y C4 en pacientes con sepsis de origen abdominal y encontró que aquellos en los que se producía un descenso de C3 tenían peor pronóstico, hallazgos que no se dieron en el caso de C4 (292).

Las cifras de **prealbúmina** ya indicábamos que son un buen reflejo del estado nutricional de los pacientes. No encontramos a nivel basal diferencias entre los grupos, pero sí vemos un mayor descenso de sus cifras en el grupo que fallece entre el ingreso y el momento de la cirugía, donde las diferencias encontradas son estadísticamente significativas. Siguiendo la línea previa, vemos como el grupo de pacientes que **falleció** se vio **más afectado** por el traumatismo y el ingreso inicial a efectos de su **estado nutricional** que el grupo que sobrevivió. Probablemente el grupo que falleció tuvo más dificultades para adaptarse al ingreso, al cambio de las rutinas, del tipo de alimentación,

etc., todo ello reflejo de una **menor capacidad de respuesta ante un evento estresante**. Sullivan publicó en 2007 la relación entre mortalidad, prealbúmina y cifras de IL6 (293), describiendo la **relación inversamente proporcional entre cifras elevadas de IL6 y niveles bajos de prealbúmina**. Este autor concluye que la molécula con valor pronóstico es la IL6, pero establece la relación entre un peor estado nutricional y una elevación de citoquinas inflamatorias, todo ello reflejo de una **situación de fragilidad**. Malafarina publicó recientemente una revisión sistemática describiendo un riesgo relativo de fallecer en pacientes con hipoalbuminemia al ingreso de 1,52 (IC 95% 1,37 – 1,70) (127). Como veíamos al ver las cifras medias de todo el grupo, los niveles de prealbúmina se fueron recuperando hasta el momento del alta en el que alcanzan cifras similares al ingreso. Otros autores como Espauella, aunque analizando albúmina, vieron como las cifras de esta molécula seguían recuperándose incluso seis meses tras la fractura (294). Ya hemos hablado antes de la intervención importante que llevan a cabo los geriatras y el efecto sobre los niveles de prealbúmina que tiene el periodo de ayuno perioperatorio. Existen controversias sobre la utilidad de intervenciones terapéuticas nutricionales en este grupo de pacientes. El citado Espauella (294), tras un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo **no** encontró **diferencias** en la **mortalidad** ni en la capacidad de recuperación funcional entre el grupo de pacientes que recibió **suplementos nutricionales** y los que recibieron **placebo**. La revisión sistemática realizada por Avenell para Cochrane en 2016 encontró evidencias pero de muy baja calidad que asociaran el uso de suplementos nutricionales con una menor mortalidad, y evidencia de baja calidad para la prevención de complicaciones tras una fractura de cadera (295). En nuestro caso las diferencias encontradas entre el grupo que fallece y el que no lo hace, parecen un reflejo de la dificultad del organismo para afrontar un evento traumático como ya hemos dicho, por

DISCUSIÓN

lo que nuevamente estamos ante el grupo de pacientes frágiles y no podemos saber hasta qué punto se podría afectar la supervivencia a largo plazo con estas intervenciones nutricionales puntuales, como bien refleja la evidencia en este momento. Dicho esto, el estado nutricional es clave a la hora de prevenir complicaciones, ampliamente descrito por ejemplo en el caso de las heridas quirúrgicas, por lo que no se entienda la afirmación anterior como que no son importantes estas actuaciones durante el ingreso, sino que existirá un grupo de pacientes que independientemente de las medidas llevadas a cabo fallecerán durante el primer año dadas las bajas reservas fisiológicas con las que llegan al momento de fracturarse la cadera.

A la hora de analizar la **IL10** nos encontramos el problema del nivel de detección, por lo que se decidió categorizar las mediciones entre cifras por encima o por debajo de 5 pg/mL, cifra mínima de detección dado el sistema empleado para analizarla. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que sobrevive y el que fallece para ninguno de los momentos analizados, por lo que creemos que cara a la mortalidad a largo plazo la IL10 no aporta gran información. Nos pareció una molécula que podría arrojar datos interesantes al tratarse una interleuquina de las denominadas fundamentalmente antiinflamatorias, por lo que sus niveles debían ser contrapuestos a las de otras como IL6 o IL8. Hipotetizamos inicialmente que el grupo de pacientes que fallecerían podría tener cifras más elevadas de IL10, como reflejo del estado de excitación de la respuesta inflamatoria, pero no fue así probablemente por el hecho de tratarse de una molécula con actividad antiinflamatoria. No sabemos si el nivel de detección empleado en este caso es insuficiente y se producen cambios por debajo de 5 pg/mL que podrían resultar de interés. Sun (97) sí encontró diferencias en los niveles de IL10 entre los pacientes que fallecieron y los que no al año, pero como hemos mencionado antes las cifras medidas por este autor dista mucho de las encontradas por

nosotros (al ingreso refiere niveles de 38,31 pg/mL frente a los 5,21 pg/mL de nuestra serie), por lo que no podemos sacar demasiadas conclusiones de su investigación. Como sucede en nuestro caso Beloosesky tampoco encontró asociación entre los niveles de IL10 y mortalidad a los seis meses de la cirugía (98). En otros ámbitos la IL10 ha demostrado utilidad pronóstica, como en el caso de pacientes con fracasos hepático secundario a hepatitis B, donde niveles de IL10 por encima de 9,6 pg/mL se asociaron con mayor mortalidad al mes (296). Rose publicó en 2012 su serie de 59 pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, en la que todos los pacientes que tenían niveles de IL10 por encima de 7,8 pg/mL al ingreso fallecieron a causa de la infección.

5.9 RELACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS CON LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA

Visto que el porcentaje de pacientes con **complicaciones quirúrgicas** alcanzó la nada despreciable cifra de casi el 27%, y pese a las consideraciones hechas previamente en esta discusión, nos pareció interesante buscar diferencias entre el grupo con complicaciones y el grupo sin ellas según los marcadores analizados. Sorprendentemente, pese al pequeño tamaño muestral del grupo de complicaciones quirúrgicas con mediciones disponibles, encontramos que en este grupo los niveles de **IL6** y **PCR** se encontraron más elevados en comparación con el grupo de no complicaciones. Si antes mencionábamos que el punto realmente importante de cara a valorar la mortalidad era la medición inicial en urgencias, dentro del grupo de sobrevivientes, parece que un **mayor estrés quirúrgico** puede indicar un **mayor riesgo de complicaciones en el futuro**. Bien es cierto que estas cifras más elevadas pueden ser

DISCUSIÓN

secundarias a una cirugía más larga, más complicada o dificultosa, lo que puede reflejar que se trata de **fracturas más complejas** y por tanto inherentemente más propensas a complicarse en el seguimiento. Una vía interesante de investigación sería valorar de forma prospectiva el impacto inflamatorio de la cirugía, tomando en consideración el tipo de fractura, el tratamiento realizado o los gestos quirúrgicos adicionales, para ver si la medición de la PCR y la IL6 postquirúrgica puede tener un valor pronóstico de cara a una posible complicación de las fracturas más difíciles de manejar técnicamente. Del Prete ya describió como los pacientes tratados con DHS con técnica mínimamente invasiva tenían menores elevaciones de IL6 respecto a la técnica abierta (77), lo que refleja como una menor agresión quirúrgica se asocia con menos elevación de IL6. Sedlár también describe, en sus dos publicaciones de 2010 y 2015, como el uso de hemiartroplastias se asocia a mayores elevaciones de IL6 y PCR frente a osteosíntesis mínimamente invasivas en fracturas de cadera (79, 297).

Si antes decíamos que la **IL10** no había mostrado utilidad en el contexto del análisis del exitus **sí** encontramos **diferencias** estadísticamente significativas entre el grupo con **complicaciones quirúrgicas** y sin ellas, en este caso en las mediciones realizadas en el momento preoperatorio y a las 24h postcirugía. Como hemos dicho previamente la IL10 se considera una molécula antiinflamatoria, y pese a todo encontramos que los pacientes con complicaciones quirúrgicas posteriores tuvieron niveles más elevados que los no complicados, lo que pudiera ser reflejo de una hiperactividad del sistema inmune, con aumento de moléculas inflamatorias (PCR e IL6) y también antiinflamatorias (IL10), posiblemente secundario a una mayor agresión quirúrgica, que como decíamos antes puede reflejar una fractura más compleja. Kovtun en 2016 mostró en un modelo de ratones como la elevación de moléculas pro y antiinflamatorias (IL6 e IL10) producía a los 21 días de sucedida la fractura una

alteración de la regeneración ósea, con disminución del contenido óseo y afectación de las **propiedades mecánicas del foco de fractura** (298). Otra posible explicación a este hallazgo es la capacidad de la **IL10** de **inhibir** la **actividad osteoclástica** (48), que pueda producir una **interacción con el proceso de consolidación ósea**, en el que la actividad de los osteoclastos también tiene un papel importante, por lo que los pacientes con mayores niveles de IL10 pueden estar en una situación de menor actividad osteoclástica, con **alteración en la formación del callo de fractura inicial y por tanto mayor riesgo de fracaso de la osteosíntesis en el futuro**.

5.10 RELACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS CON LA NECESIDAD DE REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.

En el caso de la reintervención, encontramos **diferencias** estadísticamente significativas en dos casos. Así, el grupo que tuvo que reintervenirse tuvo una mayor pérdida de **hemoglobina** entre el ingreso y la cirugía (de 13,4 a 10,5 gr/dL), y este grupo tenía niveles de **IL10** superiores en el momento preoperatorio (10,8 pg/mL) y tras la cirugía (11,6 pg/mL). La relación entre anemia y reintervención puede venir del hecho de que una fractura con mayor desplazamiento o conminución va a producir una mayor pérdida sanguínea, y esta mayor complejidad de la fractura se asocia con un aumento del riesgo de pseudoartrosis y por tanto de mayor riesgo de fracaso de la osteosíntesis durante el seguimiento. El hallazgo de niveles elevados de IL10 estaría en relación con lo ya comentado en el apartado anterior, con alteración de la formación del callo de fractura en ambientes con niveles altos de citoquinas pro y antiinflamatorias, así como el efecto pernicioso que la inhibición de la actividad osteoclástica asociada a la IL10 puede tener sobre la formación del callo de fractura (48, 298).

5.11 RELACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS CON LA APARICIÓN DE ALGUNA INFECCIÓN AJENA AL SITIO QUIRÚRGICO DURANTE EL SEGUIMIENTO.

La aparición de infecciones en el periodo de recuperación de una fractura de cadera es una de las complicaciones médicas más citadas en la literatura. Tratamos de identificar si alguna de las moléculas medidas podía diferenciar entre el grupo que desarrolló alguna infección médica y el que no lo hizo. A diferencia de los eventos anteriores, en este caso las **interleuquinas no mostraron diferencia de comportamiento entre los pacientes con infección posterior y los que no la tuvieron**. Esto contrasta con los hallazgos de Baëhl (263) que sí encontró niveles más elevados de PCR, TNF- α e IL6, y más bajos de IL10, en el grupo de pacientes que padeció una infección tras la cirugía de cadera, aunque ellos se centran en el periodo de ingreso y en nuestro caso buscamos diferencias después del alta hospitalaria. El único factor que nosotros encontramos que podía tener algún interés fue el **C3**. Podemos observar (**Fig. 58**) como en el grupo de pacientes que sufrió una infección tras el alta hospitalaria el factor 3 de la cascada del complemento fue disminuyendo sus niveles en sangre desde el ingreso y hasta después de la cirugía, a diferencia del grupo sin infección, en el que el C3 aumenta ligeramente hasta la cirugía y luego decae también levemente. Es interesante remarcar como se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, pese a tener un número de eventos analizable de solo 4 casos de infección. No existen trabajos que investiguen la relación entre infección y C3 en el contexto de la fractura de cadera, pero sí en otros ámbitos quirúrgicos. Sarmiento publicó los resultados de un estudio español sobre los factores de riesgo para desarrollar una infección tras un **trasplante cardíaco**, y encontró que, entre otros factores, los **niveles bajos de C3 tras la cirugía se asociaban con mayor riesgo de infección**

durante el seguimiento, y lo asociaron a una alteración en la inmunidad humoral de estos pacientes (299). Yuan también vinculó niveles bajos de C3 con una peor evolución de pacientes con sepsis abdominal, relacionando estas bajas cifras del complemento con una expansión de los linfocitos Treg, lo que facilita un estado de inmunosupresión según este autor (300), hallazgos similares a los descritos por Ren (292). Estos dos autores describieron adicionalmente como la administración exógena de C3, a modelos de ratón con sepsis polimicrobiana inducida, tenía un efecto protector sobre los órganos vitales, gracias a que mejora la respuesta del sistema inmune adaptativo (301, 302). En nuestros pacientes, podemos teorizar que los **niveles bajos de C3** durante el ingreso son un reflejo de la **alteración** de la **respuesta** del sistema **inmunitario ante patógenos**, lo que explicaría la mayor aparición de infecciones durante el seguimiento.

5.12 RELACIÓN ENTRE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS Y LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES MÉDICAS DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Si en los análisis entre los marcadores inflamatorios y la infección o la necesidad de reintervención durante el seguimiento decíamos que las relaciones son probablemente indirectas, en el caso de las complicaciones médicas volvemos a encontrar, como sucedía con la mortalidad, que dos marcadores, la **IL6** y el **TNF- α** , tuvieron **diferencias** estadísticamente significativas en sus niveles al ingreso entre el **grupo de complicaciones** durante el primer año (55 pg/mL y 10 pg/mL respectivamente) **frente al que no las tuvo** (36 pg/mL y 8 pg/mL). Puesto que estos datos están analizados sobre la población que sobrevivió (con una media de IL6 al

DISCUSIÓN

ingreso de 41 pg/mL), creemos que este subgrupo con más complicaciones médicas, representa el **conjunto de pacientes en situación de prefragilidad** en el momento del ingreso, que ya tenían cierta situación proinflamatoria, y por tanto, aunque son capaces de sobrellevar el impacto que supone la fractura de cadera, pasan a convertirse en una población de mayor riesgo, con **más posibilidades de complicaciones médicas**. Si observamos nuevamente que el momento de medición donde encontramos diferencias es el del ingreso, podemos reafirmar nuevamente la **importancia de la situación basal** del paciente antes de la caída y fractura. Sun también encontró relación entre mayores niveles de IL6, IL10 y TNF- α el primer día postoperatorio (recordamos que en esta serie los pacientes fueron operados en las primeras 24 horas), y mayores complicaciones durante el primer año de seguimiento (97). Beloosesky también encontró cifras más elevadas de IL6, TNF- α , PCR, IL1, IL10 e IL8 entre los pacientes con complicaciones, pero en su caso estudió las aparecidas durante el ingreso, por lo que estarán incluidos entre esos pacientes aquellos en situación proinflamatoria por su estado de fragilidad.

Por tanto, ya en el **momento del ingreso** se podrían establecer, con los **niveles** plasmáticos de **IL6**, **tres grupos pronósticos**: el más **frágil** y por tanto con más probabilidad de fallecer el primer año tras la fractura; el **prefrágil**, con probabilidades de convertirse en los “nuevos frágiles” y por tanto tener más complicaciones tras la fractura; y por último el grupo más **capacitado para afrontar el evento adverso** y recuperarse hasta una situación basal. Matheny describió la relación entre niveles más elevados de IL6 y TNF- α y la aparición de síntomas depresivos durante el primer año tras una fractura de cadera (103), y si bien nosotros no evaluamos la depresión como complicación propiamente dicha, sí que su aparición puede disminuir la actividad física de los pacientes y por tanto establecerse una situación de fragilidad entre aquellos pacientes que previamente no lo eran. Además la asociación entre fragilidad y depresión

quedó descrita en la revisión sistemática y meta-análisis de Soysal de 2017, en el que se describió un aumento del riesgo de padecer fragilidad entre los pacientes depresivos (OR=4,07; IC 95% 1,93 – 8,55, k=8) (303). Miller, en otra cohorte de pacientes del *Baltimore Hip Studies* similar a la de Matheny, describió como los **pacientes con peor recuperación funcional** a lo largo del primer año tras la fractura de cadera eran **aquellos con niveles más elevados de IL6** de manera mantenida en el tiempo (26). Es decir, de **entre los supervivientes** se empiezan a diferenciar pacientes que mantienen **niveles elevados de IL6**, y además paralelamente tienen **más dificultad para recuperar la marcha basal**, factores ambos que describen lo que **va a ser un paciente frágil**.

Otro marcador con el que encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con complicaciones y el que no las tuvo fue el **C3**. En este caso las diferencias las encontramos en la medición preoperatoria y postoperatoria, donde los **niveles de C3 estaban más bajos en el grupo con complicaciones médicas**. Esto concuerda con lo detallado en el análisis del impacto de los bajos niveles de C3 en la aparición de infecciones durante el seguimiento, y puesto que estas son una parte importante de las complicaciones es razonable pensar que también se encontraran aquí diferencias estadísticamente significativas.

5.13 MODELO PREDICTIVO DE LA MORTALIDAD DURANTE EL PRIMER AÑO TRAS EL ALTA DE UNA FRACTURA PERTROCANTÉREA DE CADERA TRATADA QUIRÚRGICAMENTE

Es quizás esta la parte más ambiciosa del trabajo de investigación realizado. Cuando nos enfrentamos a la mortalidad en cualquier ámbito es deseo de cualquier investigador tratar de **predecir qué grupo de pacientes tendrá más probabilidad de morir** en el futuro, con intención de centrar las posibles dianas terapéuticas en dicho grupo. En el caso de las fractura de cadera, **saber el pronóstico** de los pacientes tras el primer año de la fractura **permite dos cosas**, para el **grupo con más riesgo de fallecer** asegurarse del confort del paciente y cubrir las posibles necesidades de atención que la persona o su familia puedan requerir; para el **grupo con más posibilidades de sobrevivir**, potenciar su rehabilitación por ejemplo centrando los esfuerzos en su vuelta a la marcha y actividades cotidianas previas, dada su importancia como ya hemos tratado anteriormente. Si salimos por un momento del ámbito puramente médico, imaginen la utilidad de cara a posibles ayudas públicas, como las planteadas en la Ley de Dependencia (Ley 39/2006 de 14 de diciembre), si se pudiera decidir el tipo de ayuda según las necesidades objetivas del beneficiario.

A la vista de los resultados presentados hasta ahora parece claro que el **factor más importante** de cara a la evolución de los pacientes tras una fractura de cadera es su **estado basal**. Resulta fundamental saber si los pacientes se encuentran en una situación de normalidad fisiológica, de prefragilidad o de fragilidad establecida. Nosotros creemos que con ayuda de las citoquinas medidas, como valoración objetiva del estado inflamatorio del paciente, es posible identificar que pacientes tiene más riesgo de

fallecer el primer año. Tras las diferencias encontradas en los niveles de varios de los marcadores inflamatorios analizados entre el grupo de fallecidos y de sobrevivientes, decidimos intentar crear un **modelo** que fuera **lo más objetivo posible**, con poco lugar para la interpretación, y como es deseable, fácil de emplear y lo más reproducible posible. La idea fue que el modelo se basara no solo en los marcadores inflamatorios, variable cuantitativa, sino también en alguna otra cualitativa que fuera empleada habitualmente en los pacientes con fractura de cadera. Así mismo, puesto que la mayoría de las diferencias encontradas lo fueron en la primera medición realizada, decidimos elegir el **momento del ingreso por urgencias** como el **marco temporal** en el que debería ser **de aplicación** el modelo.

De todos los marcadores inflamatorios analizados, seleccionamos 4 candidatos para entrar a formar parte del modelo, la IL6, la IL8, el TNF- α y la PCR. Estas eran las moléculas que habían demostrado diferencias entre el grupo de fallecidos y de sobrevivientes en la primera medición. Para cada uno de ellos analizamos el mejor punto de corte (valor en sangre de cada marcador) en las respectivas curvas COR que nos diera la mayor sensibilidad y especificidad. Con estos datos creamos un primer modelo solo de marcadores inflamatorios, en el que las dos variables con significación estadística fueron la **IL6** (con un punto de corte de **44,8 pg/mL**) y la **PCR** (con un punto de corte de **0,5 gr/dL**). Que estas dos moléculas fuesen las significativas coincide con lo publicado por otros autores como hemos citado anteriormente (97, 277, 278, 283).

El siguiente paso en la creación del modelo fue seleccionar otras variables de entre las analizadas. Valoramos entre las posibles candidatas la deambulaci3n previa a la ca3da, la actividad f3sica previa, el lugar de la ca3da, el antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva, el ASA valorada de forma dicot3mica en I-II o \geq III, la edad

DISCUSIÓN

dividida entre mayores o menores a 85 años y el Barthel valorado como igual o mayor a 60, o menor a esta cifra, pues con todas ellas se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para entrar en el modelo recordemos que el nivel es $p < 0,1$, entre el grupo que sobrevivió y el que no. Se valoraron aunque no cumplían la significación requerida para entrar al modelo las variables sexo, tipo de fractura según clasificación AO, IMC categorizado, antecedentes de DM, DL, deterioro cognitivo valorado como sí / no, diagnóstico de Alzheimer e insuficiencia renal crónica. Resulta interesante que el deterioro cognitivo no alcanzara significación estadística, pues otros modelos ya publicados como el *Almelo Hip Fracture Score* (AHFS), el *Nottingham Hip Fracture Score* (NHFS) o el *Hip-Multidimensional Frailty Score* (Hip-MFS) sí lo incluyen (233, 304, 305). Es probable que en la fase de recogida de datos de nuestro estudio, algunos de los pacientes no se codificaran como en situación de deterioro cognitivo, o no se definiera en el protocolo que pacientes debían ser catalogados como tal, pues no era ciertamente el motivo de la investigación, por lo que es posible que una mejor codificación y recogida de este dato hubiera aumentado la “n” y por tanto las posibilidades de encontrar significación estadística para entrar al modelo. No obstante, creemos que de manera indirecta el índice de Barthel identifica a estos pacientes, pues normalmente las personas con demencia establecida tienen un grado de dependencia alto.

De las variables que sí cumplían el nivel de $p < 0,1$ seleccionamos las que eran más objetivas y fácilmente medibles en el contexto de la urgencia, seleccionándose para su uso posterior la **edad** con el punto de corte en **85 años**, el **ASA** dicotómica (**I-II / III-IV**) y el índice de **Barthel** dicotómico (**<60 / ≥60**). El ASA diferencia muy bien la situación médica basal del paciente, entre aquellos con buena situación preoperatoria (ASA I y II) y peor (III – IV). Esta escala es ampliamente utilizada todos los días en el

ámbito hospitalario y es fácilmente reproducible por cualquier especialista en anestesiología (132-135). Algo similar sucede con el índice de Barthel. Se emplea de manera generalizada en la población geriátrica para valorar la situación funcional de los pacientes, siendo el nivel de 60 puntos el límite entre pacientes muy dependientes y aquellos moderada o levemente dependientes, e igualmente es fácilmente reproducible (203, 220-223). La edad es una variable importante en cualquier modelo. En nuestro caso decidimos establecer como punto dicotómico los 85 años, pues se trataba de la cifra “redonda” más cercana a la edad media de nuestro grupo de estudio (84,42 años). Además este punto de corte ha sido empleado en otros modelos como el AHFS y el NHFS.

Adicionalmente decidimos incluir otra variable cuantitativa al modelo, la **hemoglobina**. Como hemos visto previamente encontramos diferencias en sus niveles entre el grupo que sobrevive y el que fallece. Además la importancia de la anemia preoperatoria ha sido descrita como predictora de mortalidad por otros autores (131, 265-270), y es empleada en el NHFS con el mismo punto de corte que establecimos nosotros de 10 gr/dL. Además este nivel lo seleccionamos por ser el límite a partir del cual se indica la necesidad de transfundir a los pacientes antes de una posible intervención quirúrgica.

Partimos por tanto con cuatro variables objetivas, la IL6, la PCR, la hemoglobina y la edad, y dos variables subjetivas, el ASA y el Barthel. Tras el análisis estadístico realizado nos quedamos con el modelo de la **Tabla 14** (véase modelo completo en la **Tabla 10**).

DISCUSIÓN

	Exp(B)	p
PCR_0.50	3.068	.044
EDAD_85	2.842	.068
ASA_III_IV	2.734	.096
BARTHEL_60	4.207	.027
HB_10	8.070	.012

Tabla 14. Extracto del modelo de predicción, con las 5 variables finales con significación, y el peso de cada una de ellas (Exp(B)).

Las variables del modelo nos dan un espectro amplio de información sobre el paciente, con la **PCR** sabemos su estado inflamatorio y por tanto identificamos el **estado proinflamatorio basal crónico típico de la fragilidad**; la **hemoglobina** nos informa sobre situaciones de **anemia** en relación con trastornos crónicos (comorbilidades); la **edad** que demuestra ser imprescindible en casi todos los modelos pues a mayor edad **mayor probabilidad de exitus**; el **ASA** que indirectamente recoge el impacto de las **comorbilidades**; y el **Barthel**, que identifica pacientes **dependientes** y por tanto en un probable estado de **fragilidad**. Las variables empleadas en otros modelos publicados son diversas. Por citar alguno de los modelos más reconocidos: el *Hip-MFS* emplea el sexo, el índice de Charlson, el nivel de albumina, el grado de movilidad según la escala de Koval, la presencia o no de demencia, riesgo de caídas (como dicotómica, sí / no), el *Mini Nutritional Assesment*, y la circunferencia del brazo (305); el *AHFS* usa la edad (punto de corte 85 años), el sexo, la hemoglobina en un

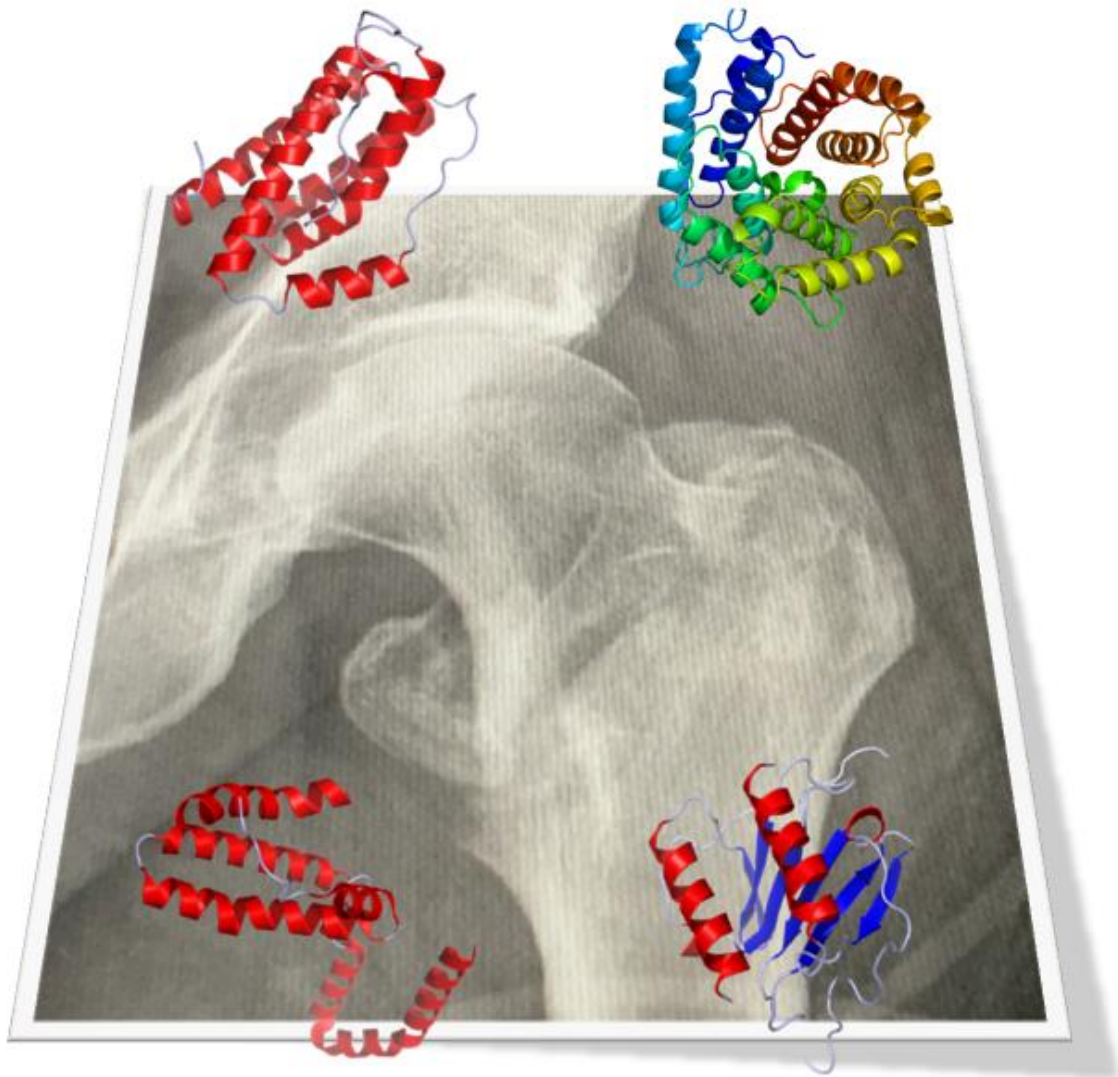
nivel de corte de 10gr/dL, la presencia de demencia / deterioro cognitivo / delirium (sí/no), si el paciente está institucionalizado (sí/no), la presencia de comorbilidades (2 ó más), la presencia actual de cáncer (sí/ no), la puntuación en la escala de movilidad de Parker (5 ó más puntos) y el ASA (clasificado en 1-2 / 3 / 4); el NHFS incluye la edad (mayor o menor a 85 años), el sexo (establece una peor puntuación para el varón), la hemoglobina con un corte en 10gr/dL, la puntuación en el cuestionario MiniMental al ingreso, si el pacientes está institucionalizado, el número de comorbilidades y la presencia o no de cáncer. Podemos decir por tanto que nuestro modelo recoge quizás de una manera más simple gran parte de la información empleada en otras escalas, aportando además un dato objetivo extra como es el valor de la PCR.

Si un *AUC* de 0,5 equivale al azar, y un *AUC* de 1 equivale a la mayor probabilidad de que suceda el evento, en nuestro caso con las cinco variables encontramos un **área bajo la curva de 0,857 con una $p < 0,0001$** . Esto convierte al modelo en muy útil, pues con dos valores fácilmente medibles en cualquier laboratorio de nuestro ámbito, la PCR y la hemoglobina, la edad del paciente, y dos índices utilizados rutinariamente en el contexto de un ingreso por fractura de cadera, el índice de Barthel y el riesgo anestésico ASA, obtenemos una muy buena aproximación al riesgo de fallecer de un paciente durante el primer año tras una fractura de cadera. Dicho de otro modo, un paciente que ingresa por una fractura de cadera, con más de 85 años, una PCR mayor de 0,5mg/dL, una hemoglobina por debajo de 10mg/dL, un riesgo ASA de III o IV y una puntuación en el índice de Barthel por debajo de 60 tendrá un riesgo de fallecer de entorno al 85% el primer año. Estamos poniendo cifras a un tipo de paciente que todos reconocemos en la práctica clínica habitual como débil, con alto riesgo de complicarse o incluso de fallecer, pero **gracias a este modelo estamos objetivando que ese riesgo es real.**

DISCUSIÓN

Es sorprendente el AUC de 0,857 obtenido por nuestro modelo. Como ya hemos citado existen escalas de puntuación publicadas y empleadas ya en la práctica clínica, por ejemplo la NHFS en el Reino Unido, pero todas ellas tienen AUC por debajo de 0,82 (NHFS, AUC= 0,719; AHFS, AUC=0,82; *Hip*-MFS, AUC=0,78; ASA, AUC=0,67) (233, 304-307). Resulta interesante resaltar que ninguno de los modelos publicados incluye la medición de parámetros inflamatorios, como la **PCR** en nuestro caso, lo que quizás contribuye a **identificar** más fielmente aquellos pacientes en **situación proinflamatoria** y por tanto con **mayor probabilidad de fallecer**.

Existen claras **limitaciones** de este modelo. En primer lugar solo analizamos fracturas pertrocanteréas, que parece tienen mayor mortalidad que las subcapitales (33, 34) y afectan a pacientes más mayores (33, 218, 219), por lo que es de suponer que la mortalidad y la proporción de pacientes frágiles hubiese sido menor de haber incluido también fracturas intracapsulares. La limitación más importante no obstante es la falta de validación de nuestro modelo. Dado que la validación externa puede hacer que la capacidad discriminativa del modelo mejore o empeore, no podemos generalizar estos resultados hasta haberla realizado. Por último, el diseño del estudio no tenía como objetivo principal el desarrollo de un modelo predictivo, sino estudiar la capacidad pronóstica de los marcadores inflamatorios, por lo que sería deseable establecer un protocolo de investigación que tuviera como objetivo principal la validación del modelo que presentamos.



6. REFLEXIONES FINALES

DISCUSIÓN

Ha sido intención de este autor generar controversia. Tras la lectura de este texto muchos pueden pensar que choca en parte con los grandes esfuerzos que se están haciendo para mejorar los resultados de las personas que se rompen la cadera, por ejemplo con la premura por intervenirlos, pues como hemos dicho lo realmente importante es la situación previa a la fractura y no ésta propiamente dicha, lo cual hoy en día se tiene todavía poco en cuenta. Este texto pretende arrojar luz sobre dónde poner el foco y la atención cuando una persona sufre una fractura de cadera, y no es más que sobre donde los más veteranos nos recuerdan día a día, miremos al paciente y no a la fractura. Es clave entender a qué tipo de paciente mayor nos estamos enfrentando y, tras esta investigación, creo que el estado inflamatorio, valorado según el nivel de alguna de las citoquinas analizadas (IL6, PCR), nos puede permitir establecer tres grupos pronósticos:

- Por un lado el paciente que llega sano, con una actividad previa sin grandes limitaciones, al que hay que intentar tratar lo antes posible y conseguir con premura su reincorporación al tipo de vida que hacía antes de la caída.
- Otro grupo sería el de aquellos pacientes dependientes, con múltiples comorbilidades, frágiles, en situación proinflamatoria establecida, que como hemos venido diciendo tiene muchas probabilidades de fallecer. El foco en estos pacientes no debería ponerse en mejorar su supervivencia, pues no está determinada por haberse roto la cadera sino por su situación previa, por lo que debería centrarse en asegurar el confort del paciente y apoyar a su familia dotándola de medios humanos y materiales suficientes para que el entorno del paciente sea el óptimo.

DISCUSIÓN

- Por último estaría el grupo más importante, aquel en el que unas decisiones u otras pueden abocarlo a un empeoramiento en su calidad de vida y disminuir su pronóstico vital o por otro lado mantenerlo intacto. Hablamos de pacientes que ya durante el texto hemos catalogado como pre-frágiles, con alguna comorbilidad, ciertas limitaciones en su vida diaria, que precisan de ayuda para actividades puntuales, pero están en términos globales razonablemente bien, pero con cierto estrés inflamatorio subyacente. Este es el grupo que merece máxima atención, y al que debemos incorporar a programas de cirugía precoz y rehabilitación intensiva para que retorne de la mejor manera y lo más rápido posible a su vida previa, pues si no lo conseguimos estamos probablemente restándole años de vida.

Si ponemos el foco en este último grupo de pacientes conseguiremos en los próximos años disminuir algo las cifras de mortalidad, pues habremos conseguido que no fallezcan pacientes que no estaban en mala condición antes de la fractura. Para ello, creo que es necesario que los trabajos de investigación que se realicen en estos pacientes especifiquen la situación basal de los mismos, para poder diferenciar los resultados según las características de los pacientes, y no según la variable genérica fractura de cadera.

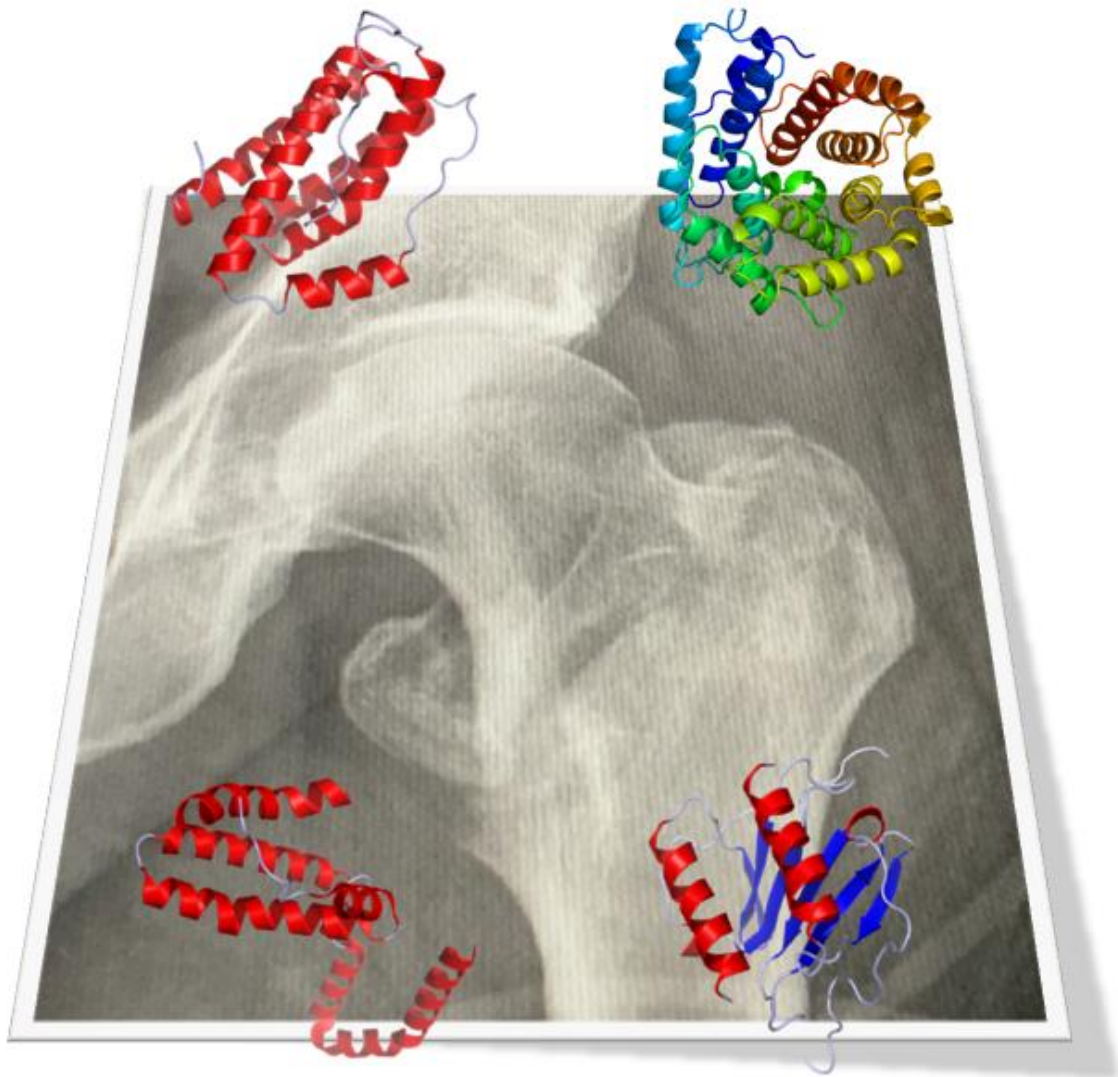
Esta obra tiene también sus limitaciones. Nos hemos centrado exclusivamente en fracturas pertrocanteréas, con más mortalidad que las subcapitales, por lo que tenemos que dejar fuera de las conclusiones a casi la mitad de los afectados por una fractura de cadera. Durante el desarrollo de la investigación echamos en falta una mejor categorización de las comorbilidades previas de los pacientes, hecho que nos podría haber ayudado en dar un mejor perfil del paciente con más riesgo de fallecer según sus patologías de base. Como se ha ido citando, el número de pérdidas a consecuencia de

las mediciones incorrectas fue importante, lo que de no haber sucedido nos habría permitido obtener alguna diferencia estadística más. Nos hubiera gustado ofrecer más datos analíticos sobre como identificar al paciente prefrágil, pues los niveles de los marcadores presentados son útiles de cara al pronóstico vital al año, y por tanto no permiten identificar al paciente que se convierte en frágil después de la fractura y morirá algunos años después. Por último, la gran limitación del modelo, que como se ha comentado es la necesidad de una validación externa del mismo, posiblemente ampliándolo a todo tipo de fracturas de cadera para poder generalizar su uso.

Finalmente me gustaría acabar con un interrogante, ¿y qué hacemos antes de la fractura? Vivimos un momento de expansión de los tratamientos para la osteoporosis, y parece que el gran coste económico de los mismos, sí está siendo útil para disminuir la incidencia de las fracturas de cadera, pero como decíamos en la introducción, no solo debemos fijarnos en la osteoporosis, sino también en la fragilidad de los pacientes y en el estado inflamatorio de las personas mayores. La mejora de la fragilidad ya está en marcha, con programas dirigidos por geriatras que se centran en este diagnóstico, intentando no ya revertirlo sino frenar su evolución y el deterioro de las personas. Estas actuaciones colaborarán seguro en disminuir la incidencia de fracturas de cadera. El otro gran pilar es la inflamación, que contribuye tanto a la aparición de fracturas de cadera, como al riesgo de mortalidad tras las mismas. Se han puesto en marcha diversas estrategias antiinflamatorias en población anciana, por ejemplo con el uso de dietas que disminuyan el estrés inflamatorio, todavía sin datos convincentes para poder generalizar su uso. Existen diversos tratamientos que bloquean específicamente la acción de varias de las moléculas estudiadas en este texto, que se emplean en enfermedades autoinmunes con altos niveles de estas moléculas, si bien dadas las características multifuncionales de las citoquinas, el riesgo de efectos secundarios al utilizarlos en personas mayores

DISCUSIÓN

sería probablemente elevado. Están todavía por descubrir los mecanismos con los que frenar el estado proinflamatorio que se va estableciendo en el organismo, y quién sabe si en poco tiempo la lucha contra el desequilibrio inflamatorio que se produce con el paso de los años, se convierta en la gran batalla contra el envejecimiento.



7. CONCLUSIONES

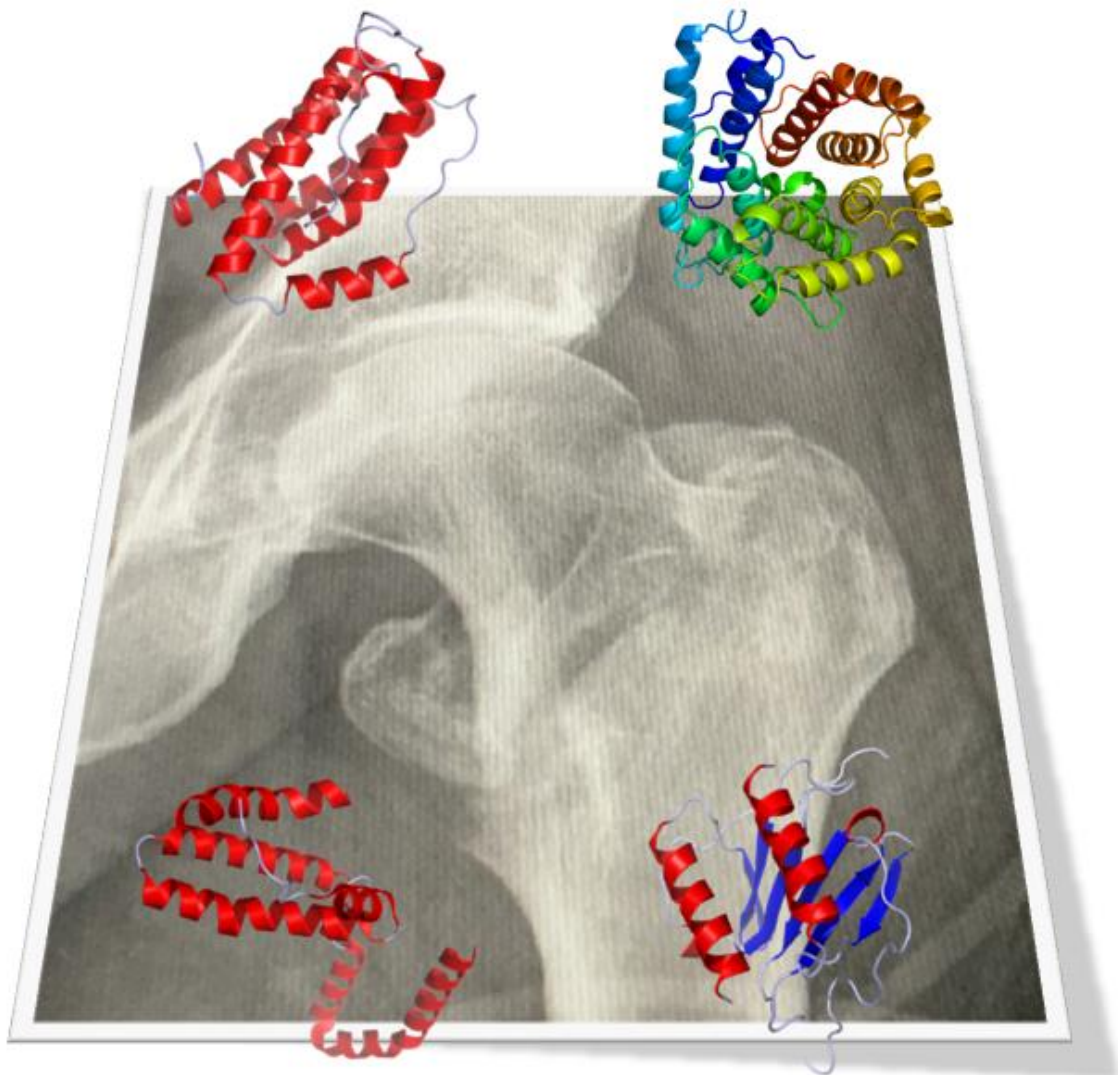
CONCLUSIONES

1. Los pacientes que **fallecen** el primer año tras una fractura pertrocanterea de cadera tienen niveles de **IL6** en sangre más elevados en el momento del ingreso y justo antes de la cirugía respecto a los que no mueren ($p<0,05$).
2. Los niveles de **IL8, TNF- α y PCR** se encontraron más **elevados** en el momento del **ingreso** en los **pacientes que fallecieron** durante el primer año respecto a los que no lo hicieron con un nivel de significación estadística $p<0,05$.
3. Los pacientes que sufrieron **complicaciones relacionadas con la cirugía** durante el primer año, tuvieron niveles más **elevados** de **IL6, PCR e IL10** a las 24 horas de la cirugía con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).
4. En los pacientes que tuvieron que ser **reintervenidos durante el primer año** encontramos mayor **descenso** en las cifras de **hemoglobina** entre el ingreso y la cirugía ($p=0,007$) y niveles en sangre de **IL10** más **elevadas** en la medición realizada a las 24 horas de la cirugía ($p<0,0001$).
5. Los niveles del **factor C3** de la cascada del complemento se encontraron más disminuidos tras la cirugía en aquellos pacientes que sufrieron una **infección no relacionada con el tratamiento quirúrgico** durante el primer año tras la fractura ($p=0,015$).
6. En aquellos pacientes que sufrieron alguna **complicación ajena al sitio quirúrgico durante el primer año** tras la fractura, las cifras plasmáticas de **IL6 y TNF- α** estaban más elevadas en el momento del **ingreso** respecto a los que no se complicaron con $p<0,05$.
7. Durante el ingreso hospitalario, el **momento de medición** en el que hemos encontrado mayor número de moléculas inflamatorias con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecen y los que no es el de la llegada a urgencias de los pacientes; entre los que tienen complicaciones

CONCLUSIONES

relacionadas con la cirugía y los que no, en la medición a las 24 horas de la intervención; entre los que tienen complicaciones médicas durante el seguimiento y no las tienen, en el análisis realizado a la llegada a urgencias.

8. El **modelo que se desarrolló** para un paciente cuando ingresa en urgencias por una fractura pertrocanterea con los datos de **PCR** ($>0,5$ mg/dL), **hemoglobina** (<10 g/dL), **edad** (> 85 años), **ASA** (III – IV) e índice de **Barthel** (< 60 puntos) tiene una alta capacidad discriminativa definida por un **área bajo la curva de 0,857** ($p<0,0001$).



8. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en el SNS [Publicación en Internet]. Madrid: 2010.
2. Instituto Nacional de Estadística. Proyección de la Población de España a Corto Plazo, 2008 - 2018. Disponible en: <http://www.inec.es/prensa/n538pdf> Consultado el 8 de marzo de 2016.
3. Hernandez-Rodriguez JA. Evolución futura de la población. In: Estadística INd, editor. Tendencias demográficas durante el siglo XX en España. 1ª ed. Madrid 2004. p. 290.
4. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. *Indian J Orthop.* 2011;45(1):15-22.
5. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239-56.
6. Díez A, Puig J, Martínez MT, Díez JL, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int.* 1989;44(6):382-6.
7. Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Liminana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing.* 1993;22(4):285-8.
8. Izquierdo Sánchez M, Ochoa Sangrador C, Sánchez Blanco I, Hidalgo Prieto MC, Lozano del Valle F, Martín González T. [Epidemiology of osteoporotic hip fractures in the province of Zamora (1993)]. *Rev Esp Salud Pública.* 1997;71(4):357-67.
9. Serra JA, Garrido G, Vidan M, Marañón E, Branas F, Ortiz J. [Epidemiology of hip fractures in the elderly in Spain]. *An Med Interna.* 2002;19(8):389-95.
10. Azagra R, López-Exposito F, Martín-Sánchez JC, Agúe-Batista A, Gabriel-Escoda P, Zwart M, et al. [Incidence of hip fracture in Spain (1997-2010)]. *Medicina clínica.* 2015;145(11):465-70.
11. Azagra R, López-Exposito F, Martín-Sánchez JC, Agúe A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int.* 2014;25(4):1267-74.
12. Etxebarria-Foronda I, Arrospide A, Soto-Gordoa M, Caeiro JR, Abecia LC, Mar J. Regional variability in changes in the incidence of hip fracture in the Spanish population (2000-2012). *Osteoporos Int.* 2015;26(5):1491-7.
13. Abtahi S, Driessen JH, Vestergaard P, van den Bergh J, Boonen A, de Vries F, et al. Secular trends in major osteoporotic fractures among 50+ adults in Denmark between 1995 and 2010. *Archives of osteoporosis.* 2018;13(1):91.
14. Karampampa K, Ahlbom A, Michaëlsson K, Andersson T, Drefahl S, Modig K. Declining incidence trends for hip fractures have not been accompanied by improvements in lifetime risk or post-fracture survival—A nationwide study of the Swedish population 60 years and older. *Bone.* 2015;78:55-61.
15. Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *Jama.* 2009;302(14):1573-9.
16. Lewiecki EM, Wright N, Curtis J, Siris E, Gagel R, Saag K, et al. Hip fracture trends in the United States, 2002 to 2015. *Osteoporosis International.* 2018;29(3):717-22.
17. Manzarbeitia J. Las fracturas de cadera suponen un coste de 25.000 millones de euros al año en la UE. *Rev Esp Econ Salud.* 2005;4(4):216-7.
18. Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):364-70.

BIBLIOGRAFÍA

19. Ageing WHO, Unit LC. Health Service Impacts and Costs of Falls in Older Age. In WHO global report on falls prevention in older age: World Health Organization; 2008.
20. York TUo. The economic cost of hip fracture in the U.K. Promotion H, editor. England 2000.
21. McGuire KJ, Bernstein J, Polsky D, Silber JH. The 2004 Marshall Urist award: delays until surgery after hip fracture increases mortality. *Clin Orthop Relat Res*. 2004(428):294-301.
22. Sanitaria SdI. Mortalidad Intrahospitalaria de Pacientes con Fractura de Cadera 2012. Available from: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/home.htm>.
23. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporosis international*. 2006;17(3):464-70.
24. Kanis J, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby A. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003;32(5):468-73.
25. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Annals of internal medicine*. 2010;152(6):380-90.
26. Miller RR, Cappola AR, Shardell MD, Hawkes WG, Yu-Yahiro JA, Hebel JR, et al. Persistent changes in interleukin-6 and lower extremity function following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(10):1053-8.
27. Mundi S, Pindiprolu B, Simunovic N, Bhandari M. Similar mortality rates in hip fracture patients over the past 31 years. *Acta Orthop*. 2014;85(1):54-9.
28. Sánchez-Crespo MR, Bolloque, R., Pascual-Carra, A., Pérez-Aguilar, M. D., Rubio-Lorenzo, M., Alonso-Aguirre, M. A., & Sánchez-Juan, P. Mortalidad al año en fracturas de cadera y demora quirúrgica. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2010;54(1):34-8.
29. Navarrete FE BF, Fenollosa B, Jolín T. Fracturas de cadera en ancianos: predictores de mortalidad al año en pacientes operados. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2009;53(4):237-41.
30. Gonzalez-Zabaleta J, Pita-Fernandez S, Seoane-Pillado T, Lopez-Calvino B, Gonzalez-Zabaleta JL. Comorbidity as a predictor of mortality and mobility after hip fracture. *Geriatr Gerontol Int*. 2015.
31. Ojeda Thies C. Fracturas de cadera: epidemiología, mortalidad y efectos de la demora quirúrgica. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2015.
32. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*. 1993;307(6914):1248-50.
33. Karagiannis A, Papakitsou E, Dretakis K, Galanos A, Megas P, Lambiris E, et al. Mortality rates of patients with a hip fracture in a southwestern district of Greece: ten-year follow-up with reference to the type of fracture. *Calcified tissue international*. 2006;78(2):72-7.
34. Fox KM, Magaziner J, Hebel JR, Kenzora JE, Kashnei TM. Intertrochanteric versus femoral neck hip fractures: differential characteristics, treatment, and sequelae. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 1999;54(12):M635-M40.
35. Pollock FH, Bethea A, Samanta D, Modak A, Maurer JP, Chumbe JT. Readmission within 30 days of discharge after hip fracture care. *Orthopedics*. 2015;38(1):e7-13.

36. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, Eastwood EA, Silberzweig SB, Gilbert M, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *Jama*. 2001;285(21):2736-42.
37. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora JE. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *Journal of gerontology*. 1990;45(3):M101-M7.
38. Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, Lips P, Haentjens P. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporosis International*. 2004;15(2):87-94.
39. McInnes IB. Role of cytokines in the immune system. Up to Date [Internet]. Consultado el 26 septiembre 2015.
40. Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *J Exp Med*. 1930;52(4):561-71.
41. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(20):7251-5.
42. Kushner I. Acute phase reactants. UpToDate [Internet]. Consultado enero 2015.
43. Jiang S, Xia D, Samols D. Expression of rabbit C-reactive protein in transgenic mice inhibits development of antigen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):351-5.
44. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *The New England journal of medicine*. 2005;352(15):1611-3.
45. Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, Nakamura A, Kawai S, Sugimoto M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *International immunopharmacology*. 2005;5(12):1731-40.
46. Vlahopoulos S, Boldogh I, Casola A, Brasier AR. Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood*. 1999;94(6):1878-89.
47. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *Journal of leukocyte biology*. 1994;56(5):559-64.
48. Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S, et al. Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases. *BioMed research international*. 2014;2014.
49. Pfeifer R, Darwiche S, Kohut L, Billiar TR, Pape HC. Cumulative effects of bone and soft tissue injury on systemic inflammation: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(9):2815-21.
50. Kobbe P, Vodovotz Y, Kaczorowski DJ, Mollen KP, Billiar TR, Pape HC. Patterns of cytokine release and evolution of remote organ dysfunction after bilateral femur fracture. *Shock*. 2008;30(1):43-7.
51. Recknagel S, Bindl R, Brochhausen C, Gockelmann M, Wehner T, Schoengraf P, et al. Systemic inflammation induced by a thoracic trauma alters the cellular composition of the early fracture callus. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(2):531-7.
52. Recknagel S, Bindl R, Kurz J, Wehner T, Ehrnthaller C, Knoferl MW, et al. Experimental blunt chest trauma impairs fracture healing in rats. *J Orthop Res*. 2011;29(5):734-9.

53. Weckbach S, Hohmann C, Braumueller S, Denk S, Klohs B, Stahel PF, et al. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or "double-hit" injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(2):489-98.
54. Weckbach S, Perl M, Heiland T, Braumuller S, Stahel PF, Flierl MA, et al. A new experimental polytrauma model in rats: molecular characterization of the early inflammatory response. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:890816.
55. Sun T, Wang X, Liu Z, Liu S, Zhang J. Patterns of cytokine release and evolution of remote organs from proximal femur fracture in COPD rats. *Injury*. 2011;42(8):825-32.
56. Wallace A, Cooney TE, Englund R, Lubahn JD. Effects of interleukin-6 ablation on fracture healing in mice. *J Orthop Res*. 2011;29(9):1437-42.
57. Bauza G, Miller G, Kaseje N, Wigner NA, Wang Z, Gerstenfeld LC, et al. The effects of injury magnitude on the kinetics of the acute phase response. *J Trauma*. 2011;70(4):948-53.
58. Sears BW, Volkmer D, Yong S, Himes RD, Lauing K, Morgan M, et al. Correlation of measurable serum markers of inflammation with lung levels following bilateral femur fracture in a rat model. *J Inflamm Res*. 2010;2010(3):105-14.
59. Maegele M, Sauerland S, Bouillon B, Schafer U, Trubel H, Riess P, et al. Differential immunoresponses following experimental traumatic brain injury, bone fracture and "two-hit"-combined neurotrauma. *Inflamm Res*. 2007;56(8):318-23.
60. Catania RA, Schwacha MG, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Does uninjured skin release proinflammatory cytokines following trauma and hemorrhage? *Arch Surg*. 1999;134(4):368-73; discussion 73-4.
61. Buzdon MM, Napolitano LM, Shi HJ, Ceresoli DM, Rauniya R, Bass BL. Femur fracture induces site-specific changes in T-cell immunity. *J Surg Res*. 1999;82(2):201-8.
62. Napolitano LM, Campbell C. Polymicrobial sepsis following trauma inhibits interleukin-10 secretion and lymphocyte proliferation. *J Trauma*. 1995;39(1):104-10; discussion 10-1.
63. Pasquale MD, Cipolle MD, Monaco J, Simon N. Early inflammatory response correlates with the severity of injury. *Crit Care Med*. 1996;24(7):1238-42.
64. DeLong WG, Jr., Born CT. Cytokines in patients with polytrauma. *Clin Orthop Relat Res*. 2004(422):57-65.
65. Easton R, Balogh ZJ. Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: a systematic review. *Injury*. 2014;45(6):934-41.
66. Pape HC, Schmidt RE, Rice J, van Griensven M, das Gupta R, Krettek C, et al. Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: quantification of the operative burden. *Crit Care Med*. 2000;28(10):3441-8.
67. Pape HC, Grimme K, Van Griensven M, Sott AH, Giannoudis P, Morley J, et al. Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: prospective randomized analysis by the EPOFF Study Group. *J Trauma*. 2003;55(1):7-13.
68. Strecker W, Gebhard F, Rager J, Bruckner UB, Steinbach G, Kinzl L. Early biochemical characterization of soft-tissue trauma and fracture trauma. *J Trauma*. 1999;47(2):358-64.
69. Perl M, Gebhard F, Knoferl MW, Bachem M, Gross HJ, Kinzl L, et al. The pattern of preformed cytokines in tissues frequently affected by blunt trauma. *Shock*. 2003;19(4):299-304.

70. Giannoudis PV, Smith RM, Banks RE, Windsor AC, Dickson RA, Guillou PJ. Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma. *Br J Surg.* 1998;85(7):986-90.
71. Giannoudis PV, Smith RM, Bellamy MC, Morrison JF, Dickson RA, Guillou PJ. Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures. An analysis of the second hit. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81(2):356-61.
72. Nogami S, Takahashi T, Ariyoshi W, Yoshiga D, Morimoto Y, Yamauchi K. Increased levels of interleukin-6 in synovial lavage fluid from patients with mandibular condyle fractures: correlation with magnetic resonance evidence of joint effusion. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(6):1050-8.
73. Labler L, Rancan M, Mica L, Harter L, Mihic-Probst D, Keel M. Vacuum-assisted closure therapy increases local interleukin-8 and vascular endothelial growth factor levels in traumatic wounds. *J Trauma.* 2009;66(3):749-57.
74. Pape HC, Griensven MV, Hildebrand FF, Tzioupis CT, Sommer KL, Krettek CC, et al. Systemic inflammatory response after extremity or truncal fracture operations. *J Trauma.* 2008;65(6):1379-84.
75. Nicholson G, Woodfine J, Bryant AE, Macdonald IA, Bircher MD, Grounds RM, et al. The hormonal and inflammatory responses to pelvic reconstructive surgery following major trauma. *Injury.* 2005;36(2):303-9.
76. Giganti MG, Liuni F, Celi M, Gasbarra E, Zenobi R, Tresoldi I, et al. Changes in serum levels of TNF-alpha, IL-6, OPG, RANKL and their correlation with radiographic and clinical assessment in fragility fractures and high energy fractures. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(4):671-80.
77. del Prete F, Nizegorodcew T, Regazzoni P. Quantification of surgical trauma: comparison of conventional and minimally invasive surgical techniques for peritrochanteric fracture surgery based on markers of inflammation (interleukins). *J Orthop Traumatol.* 2012;13(3):125-30.
78. Kazmi SS, Strandén E, Kroese AJ, Diep LM, Haug E, Jorgensen JJ. Pro-inflammatory interleukins in patients operated on for proximal femur fracture. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70(3):158-63.
79. Sedlar M, Kudrnova Z, Erhart D, Trca S, Kvasnicka J, Krska Z, et al. Older age and type of surgery predict the early inflammatory response to hip trauma mediated by interleukin-6 (IL-6). *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51(1):e1-6.
80. Morley JR, Smith RM, Pape HC, MacDonald DA, Trejdosiewicz LK, Giannoudis PV. Stimulation of the local femoral inflammatory response to fracture and intramedullary reaming: a preliminary study of the source of the second hit phenomenon. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(3):393-9.
81. Chuang D, Power SE, Dunbar PR, Hill AG. Central nervous system interleukin-8 production following neck of femur fracture. *ANZ J Surg.* 2005;75(9):813-6.
82. Cornell CN. CORR Insights(R): Role of interleukin-6 as an early marker of fat embolism syndrome: a clinical study. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(7):2347-8.
83. Prakash S, Sen RK, Tripathy SK, Sen IM, Sharma RR, Sharma S. Role of interleukin-6 as an early marker of fat embolism syndrome: a clinical study. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(7):2340-6.
84. Giannoudis PV, Tan HB, Perry S, Tzioupis C, Kanakaris NK. The systemic inflammatory response following femoral canal reaming using the reamer-irrigator-aspirator (RIA) device. *Injury.* 2010;41 Suppl 2:S57-61.
85. Hergenroeder GW, Moore AN, McCoy JP, Jr., Samsel L, Ward NH, 3rd, Clifton GL, et al. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2010;7:19.

86. Giannoudis PV, Harwood PJ, Loughenbury P, Van Griensven M, Krettek C, Pape HC. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state? *J Trauma*. 2008;65(3):646-52.
87. Giannoudis PV, Smith MR, Evans RT, Bellamy MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients. *Acta Orthop Scand*. 1998;69(2):184-8.
88. Pape HC, van Griensven M, Rice J, Gansslen A, Hildebrand F, Zech S, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma*. 2001;50(6):989-1000.
89. Strecker W, Gebhard F, Perl M, Rager J, Buttenschon K, Kinzl L, et al. Biochemical characterization of individual injury pattern and injury severity. *Injury*. 2003;34(12):879-87.
90. Jiang J, Tian K, Chen H, Zhu P, Wang Z. Kinetics of plasma cytokines and its clinical significance in patients with severe trauma. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110(12):923-6.
91. Lemstra AW, Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, van Gool WA, Eikelenboom P. Preoperative inflammatory markers and the risk of postoperative delirium in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(9):943-8.
92. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):2032-42.
93. de Saint-Hubert M, Jamart J, Morrhaye G, Martens HJ, Geenen V, Duy Vo TK, et al. Serum IL-6 and IGF-1 improve clinical prediction of functional decline after hospitalization in older patients. *Aging Clin Exp Res*. 2011;23(2):106-11.
94. Barbour KE, Boudreau R, Danielson ME, Youk AO, Wactawski-Wende J, Greep NC, et al. Inflammatory markers and the risk of hip fracture: the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res*. 2012;27(5):1167-76.
95. Cauley JA, Barbour KE, Harrison SL, Cloonan YK, Danielson ME, Ensrud KE, et al. Inflammatory Markers and the Risk of Hip and Vertebral Fractures in Men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS). *J Bone Miner Res*. 2016;31(12):2129-38.
96. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, Forrest KY, Zmuda JM, Pahor M, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*. 2007;22(7):1088-95.
97. Sun T, Wang X, Liu Z, Chen X, Zhang J. Plasma concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and outcome prediction in elderly hip fracture patients. *Injury*. 2011;42(7):707-13.
98. Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, HersHKovitz A, Grinblat J, Pirotsky A, et al. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(4):420-6.
99. Spiliopoulou I, Korovessis P, Stamatakis M, Paliogianni F, Dimitracopoulos G. The possible role of locally produced cytokines in the pathogenesis of peritrochanteric fractures in the elderly. *Orthopedics*. 2001;24(8):763-6.
100. Westhoff D, Witlox J, Koenderman L, Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, van Stijn MF, et al. Preoperative cerebrospinal fluid cytokine levels and the risk of postoperative delirium in elderly hip fracture patients. *J Neuroinflammation*. 2013;10:122.
101. MacLulich AM, Edelshain BT, Hall RJ, de Vries A, Howie SE, Pearson A, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-8 levels are higher in people with hip fracture with perioperative delirium than in controls. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(6):1151-3.

102. van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, Levi M, Wiersinga WJ, De Rooij SE. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1704-9.
103. Matheny ME, Miller RR, Shardell MD, Hawkes WG, Lenze EJ, Magaziner J, et al. Inflammatory cytokine levels and depressive symptoms in older women in the year after hip fracture: findings from the Baltimore Hip Studies. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(12):2249-55.
104. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2001;56(3):M146-M57.
105. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia—The good, the bad, and the ugly. *Kidney International*. 2005;67(4):1216-33.
106. Gosch M, Druml T, Nicholas J, Hoffmann-Weltin Y, Roth T, Zegg M, et al. Fragility non-hip fracture patients are at risk. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2015;135(1):69-77.
107. Butler M, Forte ML, Joglekar SB, Swiontkowski MF, Kane RL. Evidence summary: systematic review of surgical treatments for geriatric hip fractures. *JBJS*. 2011;93(12):1104-15.
108. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Archives of internal medicine*. 2008;168(4):382-9.
109. Barbour KE, Lui LY, Ensrud KE, Hillier TA, LeBlanc ES, Ing SW, et al. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2057-64.
110. D'Adamo CR, Miller RR, Shardell MD, Orwig DL, Hochberg MC, Ferrucci L, et al. Higher serum concentrations of dietary antioxidants are associated with lower levels of inflammatory biomarkers during the year after hip fracture. *Clin Nutr*. 2012;31(5):659-65.
111. Joseph C, Kenny AM, Taxel P, Lorenzo JA, Duque G, Kuchel GA. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Molecular aspects of medicine*. 2005;26(3):181-201.
112. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology*. 2010;11(5):547-63.
113. Yang Y, Lee LC. Dynamics and heterogeneity in the process of human frailty and aging: evidence from the US older adult population. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2009;65(2):246-55.
114. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(7):744-51.
115. Schatzker mempsnj. The comprehensive classification of fractures of long bones. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 1990.
116. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland state medical journal*. 1965;14:61-5.
117. Baztán JJ GJ, del Ser T. Escala de actividades de la vida diaria. In: T del Ser JP-C, editor. *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia* Barcelona: Prous Science; 1994. p. 137-64.
118. Cid-Ruzafa J, Damian-Moreno J. [Disability evaluation: Barthel's index]. *Rev Esp Salud Publica*. 1997;71(2):127-37.

BIBLIOGRAFÍA

119. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *Journal of clinical epidemiology*. 1989;42(8):703-9.
120. Granger CV, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1979;60(1):14-7.
121. EuroQol G. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy*. 1990;16(3):199-208.
122. Herdman M, Badia X, Berra S. [EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care]. *Atencion primaria*. 2001;28(6):425-30.
123. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Medicina clinica*. 1999;112 Suppl 1:79-85.
124. American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia E. Practice advisory for preanesthesia evaluation: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2002;96(2):485-96.
125. ESTADÍSTICA IND. Índice de masa corporal población adulta según sexo, grupo de edad y nivel de estudios. Población de 18 y más años INEBASE: Instituto Nacional de Estadística; 2009 [consultado mayo 2018]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p420/a2009/p03/10/&file=01002.px>.
126. Perez Durillo FT, Ruiz Lopez MD, Bouzas PR, Martin-Lagos A. [Nutritional status in elderly patients with a hip fracture]. *Nutricion hospitalaria*. 2010;25(4):676-81.
127. Malafarina V, Reginster JY, Cabrerizo S, Bruyere O, Kanis JA, Martinez JA, et al. Nutritional Status and Nutritional Treatment Are Related to Outcomes and Mortality in Older Adults with Hip Fracture. *Nutrients*. 2018;10(5).
128. Maffulli N, Dougall TW, Brown MT, Golden MH. Nutritional differences in patients with proximal femoral fractures. *Age Ageing*. 1999;28(5):458-62.
129. Brossa Torruella A, Tobías Ferrer J, Roses Circuns C, Verdugo Alvarez L, Boque Arno J, Font Ureña S. Fractura de fémur en una comarca de la Cataluña Central. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2002;11(1):8-12.
130. World Health Organization. WHO global report on falls prevention in older age. Geneva: 2007.
131. Garcia-Navas Garcia FM. Valoración de la morbi-mortalidad de los pacientes ingresados por una fractura de cadera. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2016.
132. Aronson WL, McAuliffe MS, Miller K. Variability in the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification Scale. *AANA journal*. 2003;71(4):265-74.
133. Donegan DJ, Gay AN, Baldwin K, Morales EE, Esterhai JL, Jr., Mehta S. Use of medical comorbidities to predict complications after hip fracture surgery in the elderly. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(4):807-13.
134. Paksima N, Koval KJ, Aharanoff G, Walsh M, Kubiak EN, Zuckerman JD, et al. Predictors of mortality after hip fracture: a 10-year prospective study. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2008;66(2):111-7.
135. Nyholm AM, Gromov K, Palm H, Brix M, Kallemose T, Troelsen A, et al. Time to Surgery Is Associated with Thirty-Day and Ninety-Day Mortality After Proximal Femoral Fracture: A Retrospective Observational Study on Prospectively Collected Data from the Danish Fracture Database Collaborators. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(16):1333-9.

136. Physicians RCo. National Hip Fracture Database (NHFD) Annual Report 2017. London: RCP; 2017. Available from: <https://nhfd.co.uk/files/2017ReportFiles/NHFD-AnnualReport2017.pdf>.
137. Saez Lopez P OTC, Otero Puime A. Registro Nacional de Fracturas de Cadera por Fragilidad en el Anciano. Madrid: 2017.
138. Hantler C, Despotis GJ, Sinha R, Chelly JE. Guidelines and alternatives for neuraxial anesthesia and venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgery. *The Journal of arthroplasty*. 2004;19(8):1004-16.
139. Doleman B, Moppett I. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Injury*. 2015;46(6):954-62.
140. Dettoni F, Castoldi F, Via AG, Parisi S, Bonasia D, Rossi R. Influence of timing and oral anticoagulant/antiplatelet therapy on outcomes of patients affected by hip fractures. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2011;37(5):511-8.
141. Dettoni, F., Castoldi, F., Via, A. G., Parisi, S., Bonasia, D. E., & Rossi, R. (2011). Influence of timing and oral anticoagulant/antiplatelet therapy on outcomes of patients affected by hip fractures. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 37(5), 511-518.
142. Tharmarajah P, Pusey J, Keeling D, Willett K. Efficacy of warfarin reversal in orthopedic trauma surgery patients. *Journal of orthopaedic trauma*. 2007;21(1):26-30.
143. Gulati V, Newman S, Porter KJ, Franco LC, Wainwright T, Ugoigwe C, et al. Implications of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients presenting with hip fractures: a current concepts review. *HIP International*. 2018;28(3):227-33.
144. Wendl-Soeldner M, Moll C, Kammerlander C, Gosch M, Roth T. Algorithm for anticoagulation management in geriatric hip fracture patients—surgeons save blood. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2014;47(2):95-104.
145. Waesberghe J, Stevanovic A, Rossaint R, Coburn M. General vs. neuraxial anaesthesia in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC anesthesiology*. 2017;17(1):87.
146. Bottle A, Aylin P. Mortality associated with delay in operation after hip fracture: observational study. *Bmj*. 2006;332(7547):947-51.
147. Dorotka R, Schoechnner H, Buchinger W. The influence of immediate surgical treatment of proximal femoral fractures on mortality and quality of life: operation within six hours of the fracture versus later than six hours. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2003;85(8):1107-13.
148. Moran CG, Wenn RT, Sikand M, Taylor AM. Early mortality after hip fracture: is delay before surgery important? *JBJS*. 2005;87(3):483-9.
149. Clague JE, Craddock E, Andrew G, Horan MA, Pendleton N. Predictors of outcome following hip fracture. Admission time predicts length of stay and in-hospital mortality. *Injury*. 2002;33(1):1-6.
150. Davis T, Sher J, Porter B, Checketts R. The timing of surgery for intertrochanteric femoral fractures. *Injury*. 1988;19(4):244-6.
151. Dolk T. Operation in hip fracture patients—analysis of the time factor. *Injury*. 1990;21(6):369-72.
152. Vidán MT, Sánchez E, Gracia Y, Marañón E, Vaquero J, Serra JA. Causes and effects of surgical delay in patients with hip fracture: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2011;155(4):226-33.
153. Vidal ElIdO, Moreira-Filho D, Coeli C, Camargo Jr K, Fukushima FB, Blais R. Hip fracture in the elderly: does counting time from fracture to surgery or from hospital

- admission to surgery matter when studying in-hospital mortality? *Osteoporosis international*. 2009;20(5):723.
154. Stromberg L, Öhlen G, Nordin C, Lindgren U, Svensson O. Postoperative mental impairment in hip fracture patients: a randomized study of reorientation measures in 223 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1999;70(3):250-5.
 155. Lorhan PH, Shelby EA. Factors influencing mortality in hip fractures. *The American Journal of Surgery*. 1964;108(5):645-8.
 156. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD, Sledge CB. Hip fracture mortality. Relation to age, treatment, preoperative illness, time of surgery, and complications. *Clinical orthopaedics and related research*. 1984(186):45-56.
 157. Gan L, Zhong J, Zhang R, Sun T, Li Q, Chen X, et al. The immediate intramedullary nailing surgery increased the mitochondrial DNA release that aggravated systemic inflammatory response and lung injury induced by elderly hip fracture. *Mediators of inflammation*. 2015;2015.
 158. Lizaur-Utrilla A, Gonzalez-Navarro B, Vizcaya-Moreno MF, Muñoz FAM, Gonzalez-Parreño S, Lopez-Prats FA. Reasons for delaying surgery following hip fractures and its impact on one year mortality. *International orthopaedics*. 2018;1-8.
 159. Zuckerman JD, Skovron ML, Koval KJ, Aharonoff G, Frankel VH. Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip. *JBJS*. 1995;77(10):1551-6.
 160. Okike K, Chan PH, Paxton EW. Effect of surgeon and hospital volume on morbidity and mortality after hip fracture. *JBJS*. 2017;99(18):1547-53.
 161. Dubljanin-Raspopović E, Denić LM, Marinković J, Grajić M, Vujadinović ST, Bumbaširević M. Use of early indicators in rehabilitation process to predict one-year mortality in elderly hip fracture patients. *Hip International*. 2012;22(6):661-7.
 162. Taraldsen K, Sletvold O, Thingstad P, Saltvedt I, Granat MH, Lydersen S, et al. Physical behavior and function early after hip fracture surgery in patients receiving comprehensive geriatric care or orthopedic care—a randomized controlled trial. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2013;69(3):338-45.
 163. Chin RP-H, Ho C-H, Cheung LP-C. Scheduled analgesic regimen improves rehabilitation after hip fracture surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2013;471(7):2349-60.
 164. Vochteloo AJ, Moerman S, Tuinebreijer WE, Maier AB, de Vries MR, Bloem RM, et al. More than half of hip fracture patients do not regain mobility in the first postoperative year. *Geriatrics & gerontology international*. 2013;13(2):334-41.
 165. Iosifidis M, Iliopoulos E, Panagiotou A, Apostolidis K, Traios S, Giantsis G. Walking ability before and after a hip fracture in elderly predict greater long-term survivorship. *Journal of orthopaedic science*. 2016;21(1):48-52.
 166. Savino E, Martini E, Lauretani F, Pioli G, Zagatti AM, Frondini C, et al. Handgrip strength predicts persistent walking recovery after hip fracture surgery. *The American journal of medicine*. 2013;126(12):1068-75. e1.
 167. Salpakoski A, Törmäkangas T, Edgren J, Kallinen M, Sihvonen SE, Pesola M, et al. Effects of a multicomponent home-based physical rehabilitation program on mobility recovery after hip fracture: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(5):361-8.
 168. Sylliaas H, Brovold T, Wyller TB, Bergland A. Progressive strength training in older patients after hip fracture: a randomised controlled trial. *Age and ageing*. 2011;40(2):221-7.

169. Edgren J, Salpakoski A, Sihvonen SE, Portegijs E, Kallinen M, Arkela M, et al. Effects of a home-based physical rehabilitation program on physical disability after hip fracture: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16(4):350. e1-. e7.
170. Berggren M, Karlsson Å, Lindelöf N, Englund U, Olofsson B, Nordström P, et al. Effects of geriatric interdisciplinary home rehabilitation on complications and readmissions after hip fracture: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*. 2018;0269215518791003.
171. Nordström P, Thorngren K-G, Hommel A, Ziden L, Anttila S. Effects of Geriatric Team Rehabilitation After Hip Fracture: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018.
172. Keating J, Robinson C, Court-Brown C, McQueen M, Christie J. The effect of complications after hip fracture on rehabilitation. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1993;75(6):976-.
173. Koval KJ, Skovron ML, Polatsch D, Aharonoff GB, Zuckerman JD. Dependency after hip fracture in geriatric patients: a study of predictive factors. *Journal of orthopaedic trauma*. 1996;10(8):531-5.
174. Koval KJ, Skovron ML, Aharonoff GB, Meadows SE, Zuckerman JD. Ambulatory ability after hip fracture. A prospective study in geriatric patients. *Clinical orthopaedics and related research*. 1995(310):150-9.
175. Belmont PJ, E'Stephan JG, Romano D, Bader JO, Nelson KJ, Schoenfeld AJ. Risk factors for complications and in-hospital mortality following hip fractures: a study using the National Trauma Data Bank. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2014;134(5):597-604.
176. Fields AC, Dieterich JD, Buterbaugh K, Moucha CS. Short-term complications in hip fracture surgery using spinal versus general anaesthesia. *Injury*. 2015;46(4):719-23.
177. Poh KS, Lingaraj K. Complications and their risk factors following hip fracture surgery. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2013;21(2):154-7.
178. Hopp S, Wirbel R, Ojodu I, Pizanis A, Pohlemann T, Fleischer J. Does the implant make the difference?-Prospective comparison of two different proximal femur nails. *Acta Orthop Belg*. 2016;82(2):319-31.
179. Parker MJ, Handoll HH. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010.
180. Klestil T, Röder C, Stotter C, Winkler B, Nehrer S, Lutz M, et al. Impact of timing of surgery in elderly hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2018;8(1):13933.
181. Simunovic N, Devereaux P, Sprague S, Guyatt GH, Schemitsch E, DeBeer J, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(15):1609-16.
182. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(17):e159-e242.
183. Sáez PL, Sánchez NH, Paniagua ST, Valverde JG, Montero MD, Alonso NG, et al. Clinical pathway for hip fracture patients. *Revista española de geriatría y gerontología*. 2015;50(4):161-7.

184. Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M. Complications of hip fractures: A review. *World journal of orthopedics*. 2014;5(4):402.
185. Dolan MM, Hawkes WG, Zimmerman SI, Morrison RS, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, et al. Delirium on hospital admission in aged hip fracture patients: prediction of mortality and 2-year functional outcomes. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000;55(9):M527-M34.
186. Hamilton GM, Wheeler K, Di Michele J, Lalu MM, McIsaac DI. A systematic review and meta-analysis examining the impact of incident postoperative delirium on mortality. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2017;127(1):78-88.
187. Smith TO, Cooper A, Peryer G, Griffiths R, Fox C, Cross J. Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*. 2017;32(4):386-96.
188. Johansson I, Athlin E, Frykholm L, Bolinder H, Larsson G. Intermittent versus indwelling catheters for older patients with hip fractures. *Journal of Clinical Nursing*. 2002;11(5):651-6.
189. Bliemel C, Buecking B, Hack J, Aigner R, Eschbach DA, Ruchholtz S, et al. Urinary tract infection in patients with hip fracture: An underestimated event? *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17(12):2369-75.
190. Thakker A, Briggs N, Maeda A, Byrne J, Davey JR, Jackson TD. Reducing the rate of post-surgical urinary tract infections in orthopedic patients. *BMJ Open Qual*. 2018;7(2):e000177.
191. Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM. Postoperative blood transfusion strategy in frail, anemic elderly patients with hip fracture: the TRIFE randomized controlled trial. *Acta orthopaedica*. 2015;86(3):363-72.
192. Parker MJ. Randomised trial of blood transfusion versus a restrictive transfusion policy after hip fracture surgery. *Injury*. 2013;44(12):1916-8.
193. Hansson S, Rolfson O, Åkesson K, Nemes S, Leonardsson O, Rogmark C. Complications and patient-reported outcome after hip fracture. A consecutive annual cohort study of 664 patients. *Injury*. 2015;46(11):2206-11.
194. Horner NS, Samuelsson K, Solyom J, Bjørgul K, Ayeni OR, Östman B. Implant-Related Complications and Mortality After Use of Short or Long Gamma Nail for Intertrochanteric and Subtrochanteric Fractures: A Prospective Study with Minimum 13-Year Follow-up. *JBJS Open Access*. 2017;2(3):e0026.
195. Bjørgul K, Reikerås O. Outcome after treatment of complications of Gamma nailing: a prospective study of 554 trochanteric fractures. *Acta orthopaedica*. 2007;78(2):231-5.
196. Kim K-H, Han KY, Kim KW, Lee JH, Chung MK. Local Postoperative Complications after Surgery for Intertrochanteric Fractures Using Cephalomedullary Nails. *Hip & pelvis*. 2018;30(3):168-74.
197. Schupfner R, Käsmann L, Wagner W, Schulz A. Complications in Treatment of 31-A Fractures with Trochanteric Gamma Nail (TGN) Versus Gamma3 Nail (G3N)-A Review of 217 Cases. *The open orthopaedics journal*. 2016;10:389.
198. Bojan AJ, Beimel C, Speitling A, Taglang G, Ekholm C, Jönsson A. 3066 consecutive Gamma Nails. 12 years experience at a single centre. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2010;11(1):133.
199. Baumgaertner MR, Curtin SL, Lindskog DM, Keggi JM. The value of the tip-apex distance in predicting failure of fixation of peritrochanteric fractures of the hip. *JBJS*. 1995;77(7):1058-64.

200. Roche J, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *Bmj*. 2005;331(7529):1374.
201. Kang J-H, Chung S-D, Xirasagar S, Jaw F-S, Lin H-C. Increased risk of stroke in the year after a hip fracture: a population-based follow-up study. *Stroke*. 2011;42(2):336-41.
202. Kilci O, Un C, Sacan O, Gamli M, Baskan S, Baydar M, et al. Postoperative mortality after hip fracture surgery: a 3 years follow up. *PloS one*. 2016;11(10):e0162097.
203. Aranguren-Ruiz M, Acha-Arrieta M, de Tejerina JC-F, Arteaga-Mazuelas M, Jarne-Betrán V, Arnáez-Solis R. Factores de riesgo de mortalidad tras intervención quirúrgica de fractura de cadera osteoporótica en pacientes mayores. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2017;61(3):185-92.
204. Kiriakopoulos E, McCormick F, Nwachukwu B, Erickson B, Caravella J. In-hospital mortality risk of intertrochanteric hip fractures: a comprehensive review of the US Medicare database from 2005 to 2010. *Musculoskeletal surgery*. 2017;101(3):213-8.
205. Forte ML, Virnig BA, Swiontkowski MF, Bhandari M, Feldman R, Eberly LE, et al. Ninety-day mortality after intertrochanteric hip fracture: does provider volume matter? *JBJS*. 2010;92(4):799-806.
206. Young W, Seigne R, Bright S, Gardner M. Audit of morbidity and mortality following neck of femur fracture using the POSSUM scoring system. *NZ Med J*. 2006;60:61-70.
207. Beringer T, McSherry D, Taggart H. A microcomputer based audit of fracture of the proximal femur in the elderly. *Age and ageing*. 1984;13(6):344-8.
208. Fisher A, Srikusalanukul W, Davis M, Smith P. Poststroke hip fracture: prevalence, clinical characteristics, mineral-bone metabolism, outcomes, and gaps in prevention. *Stroke research and treatment*. 2013;2013.
209. Farahmand BY, Michaelsson K, Ahlbom A, Ljunghall S, Baron JA. Survival after hip fracture. *Osteoporosis International*. 2005;16(12):1583-90.
210. Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y. Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2012;43(6):676-85.
211. Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE. The effect of hip fracture on mortality, hospitalization, and functional status: a prospective study. *American journal of public health*. 1997;87(3):398-403.
212. Bohm E, Loucks L, Wittmeier K, Lix LM, Oppenheimer L. Reduced time to surgery improves mortality and length of stay following hip fracture: results from an intervention study in a Canadian health authority. *Canadian Journal of Surgery*. 2015;58(4):257.
213. Roos LL, Walld RK, Romano PS, Roberecki S. Short-term mortality after repair of hip fracture: Do Manitoba elderly do worse? *Medical care*. 1996;310-26.
214. Kang BJ, Lee Y-K, Lee K-W, Won S-H, Ha Y-C, Koo K-H. Mortality after hip fractures in nonagenarians. *Journal of bone metabolism*. 2012;19(2):83-6.
215. Bretherton C, Parker M. Early surgery for patients with a fracture of the hip decreases 30-day mortality. *The bone & joint journal*. 2015;97(1):104-8.
216. Michel J-P, Klopfenstein C, Hoffmeyer P, Stern R, Grab B. Hip fracture surgery: is the pre-operative American Society of Anesthesiologists (ASA) score a predictor of functional outcome? *Aging clinical and experimental research*. 2002;14(5):389-94.
217. Parker M, Anand J. What is the true mortality of hip fractures? *Public Health*. 1991;105(6):443-6.

BIBLIOGRAFÍA

218. Baudoin C, Fardellone P, Sebert J-L. Effect of sex and age on the ratio of cervical to trochanteric hip fracture: a meta-analysis of 16 reports on 36,451 cases. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1993;64(6):647-53.
219. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedication, comorbidity and survival. *Age and ageing*. 2010;39(2):203-9.
220. Barthel D. Functional evaluation: the barthel index, Maryland State. *Med J*. 1965;14:16-65.
221. Unnanuntana A, Jarusriwanna A, Nepal S. Validity and responsiveness of Barthel index for measuring functional recovery after hemiarthroplasty for femoral neck fracture. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2018:1-7.
222. Hulsbæk S, Larsen RF, Rosthøj S, Kristensen MT. The Barthel Index and the Cumulated Ambulation Score are superior to the de Morton Mobility Index for the early assessment of outcome in patients with a hip fracture admitted to an acute geriatric ward. *Disability and rehabilitation*. 2018:1-9.
223. Williams NH, Hawkes C, Din NU, Roberts JL, Charles JM, Morrison VL, et al. Fracture in the Elderly Multidisciplinary Rehabilitation (FEMuR): study protocol for a phase II randomised feasibility study of a multidisciplinary rehabilitation package following hip fracture [ISRCTN22464643]. Pilot and feasibility studies. 2015;1(1):13.
224. Bliemel C, Buecking B, Oberkircher L, Knobe M, Ruchholtz S, Eschbach D. The impact of pre-existing conditions on functional outcome and mortality in geriatric hip fracture patients. *International orthopaedics*. 2017;41(10):1995-2000.
225. Vergara I, Vrotsou K, Orive M, Gonzalez N, Garcia S, Quintana JM. Factors related to functional prognosis in elderly patients after accidental hip fractures: a prospective cohort study. *BMC geriatrics*. 2014;14(1):124.
226. Di Monaco M, Castiglioni C, De Toma E, Gardin L, Giordano S, Di Monaco R, et al. Presarcopenia and sarcopenia in hip-fracture women: prevalence and association with ability to function in activities of daily living. *Aging clinical and experimental research*. 2015;27(4):465-72.
227. Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, et al. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatrics & gerontology international*. 2013;13(2):413-20.
228. González-Montalvo JJ, Alarcón T, Gotor P, Queipo R, Velasco R, Hoyos R, et al. Prevalence of sarcopenia in acute hip fracture patients and its influence on short-term clinical outcome. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16(9):1021-7.
229. Kates SL. Hip fracture programs: are they effective? *Injury*. 2016;47:S25-S7.
230. Clement RC, Ahn J, Mehta S, Bernstein J. Economic viability of geriatric hip fracture centers. *Orthopedics*. 2013;36(12):e1509-e14.
231. Abe K, Inage K, Yamashita K, Yamashita M, Yamamaoka A, Norimoto M, et al. Correlation Between Walking Ability and Monthly Care Costs in Elderly Patients After Surgical Treatments for Hip Fractures. *Annals of rehabilitation medicine*. 2018;42(4):569.
232. Leal J, Gray AM, Hawley S, Prieto-Alhambra D, Delmestri A, Arden NK, et al. Cost-Effectiveness of Orthogeriatric and Fracture Liaison Service Models of Care for Hip Fracture Patients: A Population-Based Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(2):203-11.
233. Nijmeijer W, Folbert E, Vermeer M, Slaets J, Hegeman J. Prediction of early mortality following hip fracture surgery in frail elderly: The Almelo Hip Fracture Score (AHFS). *Injury*. 2016;47(10):2138-43.

234. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Nakamura K. Factors associated with mortality following hip fracture in Japan. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2006;24(2):100-4.
235. Meyer H, Tverdal A, Falch J, Pedersen J. Factors associated with mortality after hip fracture. *Osteoporosis International*. 2000;11(3):228-32.
236. Holt G, Smith R, Duncan K, Finlayson D, Gregori A. Early mortality after surgical fixation of hip fractures in the elderly: an analysis of data from the scottish hip fracture audit. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2008;90(10):1357-63.
237. Parker MJ, Pryor GA. The timing of surgery for proximal femoral fractures. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1992;74(2):203-5.
238. Pitto R. The mortality and social prognosis of hip fractures. *International orthopaedics*. 1994;18(2):109-13.
239. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H, Poses RM, Carson JL. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Archives of internal medicine*. 2002;162(18):2053-7.
240. Tidermark J, Bergström G, Svensson O, Törnkvist H, Ponzer S. Responsiveness of the EuroQol (EQ 5-D) and the SF-36 in elderly patients with displaced femoral neck fractures. *Quality of Life Research*. 2003;12(8):1069-79.
241. Ekström W, Miedel R, Ponzer S, Hedström M, Samnegård E, Tidermark J. Quality of life after a stable trochanteric fracture—a prospective cohort study on 148 patients. *Journal of orthopaedic trauma*. 2009;23(1):39-44.
242. Buecking B, Struwer J, Waldermann A, Horstmann K, Schubert N, Balzer-Geldsetzer M, et al. What determines health-related quality of life in hip fracture patients at the end of acute care?—a prospective observational study. *Osteoporosis International*. 2014;25(2):475-84.
243. Hallberg I, Rosenqvist A, Kartous L, Löfman O, Wahlström O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 2004;15(10):834-41.
244. Wilkins CH, Mathews J, Sheline YI. Late life depression with cognitive impairment: evaluation and treatment. *Clinical interventions in aging*. 2009;4:51.
245. Slaats J, ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections. *PLoS pathogens*. 2016;12(12):e1005973.
246. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biological chemistry*. 2015;396(11):1181-97.
247. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, et al. Elevated Maternal Interleukin-8 Levels and Risk of Schizophrenia in Adult Offspring. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(5):889-95.
248. Nehring SM, Bhimji SS. C reactive protein (CRP). 2017.
249. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*. 2015;157(2):362-80.
250. Worden JC, Asare K. Postoperative atrial fibrillation: role of inflammatory biomarkers and use of colchicine for its prevention. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;34(11):1167-73.
251. Xu C, Guo H, Qu P, Fu J, Kuo F-C, Chen J-Y. Preoperatively elevated serum inflammatory markers increase the risk of periprosthetic joint infection following total knee arthroplasty in patients with osteoarthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:1719.

BIBLIOGRAFÍA

252. Borowski DW, Baker EA, Wilson D, Garg DK, Gill TS. Clinical outcomes and inflammatory response to Single-Incision Laparoscopic (SIL) colorectal surgery: a single-blinded randomised-controlled pilot study. *Colorectal Disease*.
253. Kushner I, Antonelli MJ. What should we regard as an “elevated” C-reactive protein level? *Annals of internal medicine*. 2015;163(4):326-.
254. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *European journal of internal medicine*. 2006;17(6):430-3.
255. Le CG, Desideri-Vaillant C, Nicolas X. Significations of extremely elevated C-reactive protein: about 91 cases in a French hospital center. *Pathologie-biologie*. 2011;59(6):319-20.
256. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases*. 2004;39(2):206-17.
257. Yiu HH, Graham AL, Stengel RF. Dynamics of a cytokine storm. *PloS one*. 2012;7(10):e45027.
258. Mocellin S, Panelli MC, Wang E, Nagorsen D, Marincola FM. The dual role of IL-10. *Trends in Immunology*. 2003;24(1):36-43.
259. Patterson BM, Cornell C, Carbone B, Levine B, Chapman D. Protein depletion and metabolic stress in elderly patients who have a fracture of the hip. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1992;74(2):251-60.
260. Foster MR, Heppenstall RB, Friedenberg ZB, Hozack WJ. A prospective assessment of nutritional status and complications in patients with fractures of the hip. *Journal of orthopaedic trauma*. 1990;4(1):49-57.
261. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(1):1-6.
262. Reilly Jr JJ, Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. *Journal of Parenteral and Enteral nutrition*. 1988;12(4):371-6.
263. Baëhl S, Garneau H, Le Page A, Lorrain D, Viens I, Sotelis A, et al. Altered neutrophil functions in elderly patients during a 6-month follow-up period after a hip fracture. *Experimental gerontology*. 2015;65:58-68.
264. Huber-Lang M, Kovtun A, Ignatius A, editors. *The role of complement in trauma and fracture healing*. *Seminars in immunology*; 2013: Elsevier.
265. Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *Journal of orthopaedic trauma*. 2002;16(1):39-44.
266. Cuenca Espierrez J, Martínez Martín A, Herrera Rodríguez A, Panisello Sebastián J, Sola Cerdón A. Estudio de la evolución de la hemoglobina y el hematocrito según el tipo de fractura de cadera. *Revista de Ortopedia y Cirugía*. 2002;1:54-7.
267. Zhang L, Yin P, Lv H, Long A, Gao Y, Zhang L, et al. Anemia on admission is an independent predictor of Long-Term Mortality in hip fracture Population: a prospective study with 2-Year Follow-Up. *Medicine*. 2016;95(5).
268. Kovar FM, Endler G, Wagner OF, Jaendl M. Basal haemoglobin levels as prognostic factor for early death in elderly patients with a hip fracture—a twenty year observation study. *Injury*. 2015;46(6):1018-22.
269. Bhaskar D, Parker MJ. Haematological indices as surrogate markers of factors affecting mortality after hip fracture. *Injury*. 2011;42(2):178-82.

270. Menéndez-Colino R, Alarcon T, Gotor P, Queipo R, Ramírez-Martín R, Otero A, et al. Baseline and pre-operative 1-year mortality risk factors in a cohort of 509 hip fracture patients consecutively admitted to a co-managed orthogeriatric unit (FONDA Cohort). *Injury*. 2018;49(3):656-61.
271. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clinical interventions in aging*. 2016;11:319.
272. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, Larbi A, Yap KB. Frailty in older persons: multisystem risk factors and the Frailty Risk Index (FRI). *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(9):635-42.
273. Yang X, Wu Q, Wang X. Investigation of perioperative hidden blood loss of unstable intertrochanteric fracture in the elderly treated with different intramedullary fixations. *Injury*. 2017;48(8):1848-52.
274. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011.
275. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:433.
276. Zubrowski B, Mohler W, Kuchel G, Kenny A. Correlation Of Clinical Outcomes With High Resolution Muscle Imaging In Adults With Early Frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52:S119.
277. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2016;31:1-8.
278. Roubenoff R, Parise H, Payette HA, Abad LW, D'Agostino R, Jacques PF, et al. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *The American journal of medicine*. 2003;115(6):429-35.
279. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and immune system alterations in frailty. *Clinics in geriatric medicine*. 2011;27(1):79-87.
280. Chang SS, Weiss CO, Xue Q-L, Fried LP. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2012;54(1):9-15.
281. Kulmala J, Nykänen I, Hartikainen S. Frailty as a predictor of all-cause mortality in older men and women. *Geriatrics & gerontology international*. 2014;14(4):899-905.
282. Zaslavsky O, Zelber-Sagi S, Gray SL, LaCroix AZ, Brunner RL, Wallace RB, et al. Comparison of frailty phenotypes for prediction of mortality, incident falls, and hip fracture in older women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(9):1858-62.
283. Baune BT, Rothermundt M, Ladwig KH, Meisinger C, Berger K. Systemic inflammation (Interleukin 6) predicts all-cause mortality in men: results from a 9-year follow-up of the MEMO Study. *Age*. 2011;33(2):209-17.
284. Hanning U, Roesler A, Peters A, Berger K, Baune BT. Structural brain changes and all-cause mortality in the elderly population—the mediating role of inflammation. *Age*. 2016;38(5-6):455-64.
285. Cavusoglu E, Marmur JD, Yanamadala S, Chopra V, Hegde S, Nazli A, et al. Elevated baseline plasma IL-8 levels are an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):589-94.
286. Benkoe T, Reck C, Pones M, Weninger M, Gleiss A, Stift A, et al. Interleukin-8 predicts 60-day mortality in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(3):385-9.

287. González-Reimers E, Sánchez-Pérez M, Santolaria-Fernández F, Abreu-González P, De la Vega-Prieto M, Viña-Rodríguez J, et al. Changes in cytokine levels during admission and mortality in acute alcoholic hepatitis. *Alcohol*. 2012;46(5):433-40.
288. Ing SW, Orchard TS, Lu B, LaMonte MJ, Barbour KE, Cauley JA, et al. TNF receptors predict hip fracture risk in the WHI study and fatty acid intake does not modify this association. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(9):3380-7.
289. Zhao X, Chen Y-X, Li C-S. The prognostic performance of the complement system in septic patients in emergency department: a cohort study. *Biomarkers in medicine*. 2015;9(7):661-8.
290. McCullough JW, Renner B, Thurman JM, editors. *The role of the complement system in acute kidney injury*. Seminars in nephrology; 2013: Elsevier.
291. Gombos T, Förhécz Z, Pozsonyi Z, Széplaki G, Kunde J, Füst G, et al. Complement anaphylatoxin C3a as a novel independent prognostic marker in heart failure. *Clinical Research in Cardiology*. 2012;101(8):607-15.
292. Ren J, Zhao Y, Yuan Y, Han G, Li W, Huang Q, et al. Complement depletion deteriorates clinical outcomes of severe abdominal sepsis: a conspirator of infection and coagulopathy in crime? *PLoS One*. 2012;7(10):e47095.
293. Sullivan DH, Roberson PK, Johnson LE, Mendiratta P, Bopp MM, Bishara O. Association between inflammation-associated cytokines, serum albumins, and mortality in the elderly. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2007;8(7):458-63.
294. Espauella J, Guyer H, Diaz-Escriu F, Mellado-Navas JA, Castells M, Pladevall M. Nutritional supplementation of elderly hip fracture patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Age and ageing*. 2000;29(5):425-31.
295. Avenell A, Smith TO, Curtain JP, Mak J, Myint PK. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *The Cochrane Library*. 2016.
296. Wang N, Fan YC, Xia HX, Sun YY, Wang K. Plasma interleukin-10 predicts short-term mortality of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(11):1208-21.
297. Sedlář M, Kvasnička J, Krška Z, Tománková T, Linhart A. Early and subacute inflammatory response and long-term survival after hip trauma and surgery. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;60(3):431-6.
298. Kovtun A, Bergdolt S, Wiegner R, Radermacher P, Huber-Lang M, Ignatius A. The crucial role of neutrophil granulocytes in bone fracture healing. *Eur Cell Mater*. 2016;32:152-62.
299. Sarmiento E, Jaramillo M, Calahorra L, Fernandez-Yañez J, Gomez-Sanchez M, Crespo-Leiro MG, et al. Evaluation of humoral immunity profiles to identify heart recipients at risk for development of severe infections: A multicenter prospective study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(5):529-39.
300. Yuan Y, Yan D, Han G, Gu G, Ren J. Complement C3 depletion links to the expansion of regulatory T cells and compromises T-cell immunity in human abdominal sepsis: a prospective pilot study. *Journal of critical care*. 2013;28(6):1032-8.
301. Yuan Y, Ren J, Gu G, Cao S, Li J. The effect of human complement C3 protein applied at different times in treatment of polymicrobial sepsis. *Inflammation Research*. 2012;61(6):581-9.
302. Yuan Y, Ren J, Cao S, Zhang W, Li J. Exogenous C3 protein enhances the adaptive immune response to polymicrobial sepsis through down-regulation of regulatory T cells. *International immunopharmacology*. 2012;12(1):271-7.

303. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2017;36:78-87.
304. Maxwell M, Moran C, Moppett I. Development and validation of a preoperative scoring system to predict 30 day mortality in patients undergoing hip fracture surgery. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(4):511-7.
305. Choi J-Y, Cho K-J, Kim S-w, Yoon S-J, Kang M-g, Kim K-i, et al. Prediction of mortality and postoperative complications using the hip-multidimensional frailty score in elderly patients with hip fracture. *Scientific reports*. 2017;7:42966.
306. Karres J, Heesakkers NA, Ultee JM, Vrouenraets BC. Predicting 30-day mortality following hip fracture surgery: evaluation of six risk prediction models. *Injury*. 2015;46(2):371-7.
307. Boddaert J, Na N, Le Manach Y, Raux M, Cohen-Bittan J, Vallet H, et al. Prediction of postoperative mortality in elderly patients with hip fracture: are specific and geriatric scores better than general scores? *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(6):952-4.

9. ANEXOS

Anexo 1. Autorización del Comité de Ética para el desarrollo de la investigación en el Hospital Clínico San Carlos.

Anexo 2. Documento informativo entregado a los candidatos a participar en el estudio.

Anexo 3. Consentimiento informado entregado a los pacientes para su incorporación al estudio.

Anexo 4. Índice de Barthel empleado en el estudio.

Anexo 5. Cuestionario EuroQoL – 5D utilizado.

Anexo 6. Modelo de volante de analítica relleno para indicar la extracción.

Anexo 7. Instrucciones que se adjuntaban al volante de analítica para la correcta extracción de las muestras.

Anexo 1. Autorización del Comité de Ética para el desarrollo de la investigación en el Hospital Clínico San Carlos.



**Informe Dictamen Protocolo Favorable
Otros Estudios**

C.P. - C.I. 10/297-E

06 de octubre de 2010

CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DÑA M^a DEL MAR GARCÍA ARENILLAS, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.

CERTIFICA

Que en el estudio titulado: ***"Valor pronóstico de los marcadores inflamatorios en fractura pertrocanterea de cadera"*** con Código Interno: 10/297-E.

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Luis López Durán-Stern** del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, del Hospital Clínico San Carlos como Investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid, a 06 de octubre de 2010



Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

Anexo 2. Documento informativo entregado a los candidatos a participar en el estudio.

DOCUMENTO INFORMATIVO SOBRE EL ESTUDIO TITULADO:

ESTUDIO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN FRACTURA PERTROCANTÉREA DE CADERA.

Descripción

Mediante este documento se le solicita su consentimiento para participar en una investigación sobre las variaciones de las moléculas que producen inflamación en el cuerpo, y como estas variaciones pueden predecir la evolución de los pacientes que han tenido una fractura de cadera. Esta investigación es realizada por el Prof. Luis López-Durán Stern, Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Clínico San Carlos y sus colaboradores.

El propósito de esta investigación es estudiar si las moléculas que se producen en el cuerpo tras un traumatismo que provoca una fractura como la que usted tiene, pueden ayudarnos a predecir cuál será la evolución de los pacientes en el tiempo.

Usted fue seleccionado para participar en esta investigación porque ha sufrido una caída y por tanto un traumatismo en las últimas 24 horas, y se le ha diagnosticado de una fractura pertrocantérea de cadera que necesita ingreso hospitalario y tratamiento quirúrgico. Además tiene usted 65 años o más, sólo tiene una fractura, no presenta actualmente una enfermedad infecciosa activa y no tenemos datos que nos hagan sospechar que su fractura pueda estar relacionada con un tumor.

Se espera que en este estudio participen aproximadamente 150 personas como voluntarias.

Si acepta participar en esta investigación, se le solicitará que:

- Responda a una serie de preguntas sobre cómo vivía usted hasta el momento de la caída, que le realizaremos durante su estancia en urgencias o inmediatamente tras su ingreso hospitalario.

- Nos permita realizar una toma de sangre mediante punción venosa en el que se le tomarán como máximo 17.5 ml de sangre, durante su estancia en la urgencia, en el momento inmediatamente antes de la cirugía, a las 24h postoperatorias, a las 72h postoperatorias y en el momento del alta, para poder realizar las determinaciones analíticas de las moléculas que estamos estudiando. Además, se obtendrán todas las analíticas que, en función de su evolución en el hospital, sean necesarias y solicitadas por cualquier facultativo. Las muestras de sangre que le solicitamos son ya habitualmente obtenidas en todos los pacientes, pero en este caso se analizarán, además de las determinaciones habituales (hemograma, coagulación, bioquímica), una serie de moléculas que han demostrado ser importantes en la inflamación, y que son las que estamos estudiando.
- También le solicitaremos que acuda a las consultas de Traumatología del Hospital Clínico San Carlos al mes del alta, a los 3 meses, a los 6 meses y un año después de la cirugía, aunque estas visitas pueden aumentarse en caso de que así lo considere cualquiera de los médicos durante su seguimiento.

Riesgos

Los riesgos asociados con este estudio son aquellos que pudieran aparecer debido a la extracción de sangre que se le va a realizar mediante punción venosa que puede resultar dolorosa o al menos molesta, y le puede producir dolor o hematoma en la zona de la punción.

Confidencialidad

La identidad del participante, así como todos los datos que puedan identificar al paciente serán protegidos durante todo el desarrollo del estudio tomando todas las medidas necesarias para mantener la confidencialidad de los datos e identidad de los pacientes. Se cumplirán en todo momento según la ley orgánica 15/99 de protección de datos de carácter personal.

Solamente los investigadores del estudio tendrán acceso a los datos que puedan identificar directa o indirectamente a un participante, incluyendo esta hoja de consentimiento.

Anexo 3. Consentimiento informado entregado a los pacientes para su incorporación al estudio.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Yo, (nombre y apellidos de paciente) _____

DNI/Pasaporte _____

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada.

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias.

He recibido suficiente información en relación con el estudio.

He hablado con el Dr. / Investigador _____

Entiendo que la participación es voluntaria.

Entiendo que puedo abandonar el estudio:

- Cuando lo desee.
- Sin que tenga que dar explicaciones.
- Sin que ello afecte a MIS cuidados médicos.

También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación:

- Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.

- Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.

- **Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.**

Doy mi consentimiento sólo para la extracción necesaria en la investigación de la que se me ha informado y para que sean utilizadas las muestras (fluidos, tejidos, etc.)

exclusivamente en ella, sin posibilidad de compartir o ceder éstas, en todo o en parte, a ningún otro investigador, grupo o centro distinto del responsable de esta investigación o para cualquier otro fin.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para MANIFESTAR MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SOBRE MARCADORES INFLAMATORIOS EN FRACTURA PERTROCANTEREA, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Nombre del paciente: _____

DNI/Pasaporte _____

Firma:

Fecha:

Nombre del investigador:

DNI:

Firma:

Fecha:

Dirección de contacto del Investigador responsable de la investigación y del tratamiento de los datos:

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Hospital Clínico San Carlos.

C. Prof. Martin Lagos s/n

28003, Madrid

Anexo 4. Índice de Barthel empleado en el estudio.

ESCALA DE BARTHEL

COMER:

- (10) Independiente. Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc., pero es capaz de comer solo.
- (0) Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona.

LAVARSE (BAÑARSE):

- (5) Independiente. Capaz de lavarse entero. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente.
- (0) Dependiente. Necesita alguna ayuda o supervisión.

VESTIRSE:

- (10) Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda.
- (5) Necesita ayuda. Realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
- (0) Dependiente.

ARREGLARSE:

- (5) Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
- (0) Dependiente. Necesita alguna ayuda.

DEPOSICIÓN:

- (10) Continente. Ningún episodio de incontinencia.
- (5) Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas y supositorios.
- (0) Incontinente.

MICCIÓN (Valorar la semana previa):

- (10) Continente. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí solo.

- (5) Accidente ocasional. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas y otros dispositivos.
- (0) Incontinente.

USAR EL RETRETE:

- (10) Independiente. Entra y sale solo y no necesita ningún tipo de ayuda por parte de otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Capaz de manejarse con pequeña ayuda: es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo.
- (0) Dependiente. Incapaz de manejarse sin ayuda mayor.

TRASLADO AL SILLON/CAMA:

- (15) Independiente. No precisa ayuda.
- (10) Mínima ayuda. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física.
- (5) Gran ayuda. Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada.
- (0) Dependiente. Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.

DEAMBULACION:

- (15) Independiente. Puede andar 50 m, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela solo.
- (10) Necesita ayuda. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona. Precisa utilizar andador.
- (5) Independiente. (En silla de ruedas) en 50 m. No requiere ayuda o supervisión.
- (0) Dependiente.

SUBIR / BAJAR ESCALERAS:

- (10) Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona.
- (5) Necesita ayuda. Precisa ayuda o supervisión.
- (0) Dependiente. Incapaz de salvar escalones

Evalúa diez actividades básicas de la vida diaria, y según estas puntuaciones clasifica a los pacientes en:

- 1- Independiente: 100 ptos (95 si permanece en silla de ruedas).
- 2- Dependiente leve: >60 ptos.
- 3- Dependiente moderado: 40-55 ptos.
- 4- Dependiente grave: 20-35 ptos.
- 5- Dependiente total: <20 ptos.

Anexo 5. Cuestionario EuroQoL – 5D utilizado.

Marque con una cruz como esta ☒ la afirmación en cada sección que describa mejor su estado de salud en el día de hoy.

Movilidad

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------|
| No tengo problemas para caminar | <input type="checkbox"/> |
| Tengo algunos problemas para caminar | <input type="checkbox"/> |
| Tengo que estar en la cama | <input type="checkbox"/> |

Cuidado-Personal

- | | |
|--|--------------------------|
| No tengo problemas con el cuidado personal | <input type="checkbox"/> |
| Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo | <input type="checkbox"/> |
| Soy incapaz de lavarme o vestirme solo | <input type="checkbox"/> |

Actividades de Todos los Días (*ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre*)

- | | |
|---|--------------------------|
| No tengo problemas para realizar mis actividades de todos los días | <input type="checkbox"/> |
| Tengo algunos problemas para realizar mis actividades de todos los días | <input type="checkbox"/> |
| Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días | <input type="checkbox"/> |


Dolor/Malestar

- | | |
|---------------------------------|--------------------------|
| No tengo dolor ni malestar | <input type="checkbox"/> |
| Tengo moderado dolor o malestar | <input type="checkbox"/> |
| Tengo mucho dolor o malestar | <input type="checkbox"/> |

Ansiedad/Depresión

- | | |
|---|--------------------------|
| No estoy ansioso/a ni deprimido/a | <input type="checkbox"/> |
| Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a | <input type="checkbox"/> |
| Estoy muy ansioso/a o deprimido/a | <input type="checkbox"/> |

Anexo 6. Modelo de volante de analítica relleno para indicar la extracción.

 Hospital Clínico San Carlos SaludMadrid Comunidad de Madrid		LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS ATENCIÓN ESPECIALIZADA		
ETIQUETA DEL LABORATORIO ESTUDIO MARCADORES INFLAMATORIOS		ETIQUETA DEL PACIENTE Paciente 1 Muestra		
CÓDIGO: 032909 TAPÓN AMARILLO (A y B) <input checked="" type="checkbox"/> P. BÁSICO <input type="checkbox"/> P. LIPÍDICO TAPÓN AMARILLO (A y B) TAPÓN MARRÓN (H) <input type="checkbox"/> P. SIDEREMIA TAPÓN AMARILLO (A y B) TAPÓN AZUL CLARO (F) TAPÓN MALVA (D) <input type="checkbox"/> P. HEPÁTICO <input type="checkbox"/> P. PREOPERATORIO TAPÓN AMARILLO (A y B) TAPÓN MORADO (E) <input type="checkbox"/> P. DIABETES		EDAD/F. NACIMIENTO SEXO (M/F)		
PERFILES ANALÍTICOS SANGRE TAPÓN AMARILLO (A y B) <input checked="" type="checkbox"/> P. BÁSICO <input type="checkbox"/> P. LIPÍDICO TAPÓN AMARILLO (A y B) TAPÓN MARRÓN (H) <input type="checkbox"/> P. SIDEREMIA TAPÓN AMARILLO (A y B) TAPÓN AZUL CLARO (F) TAPÓN MALVA (D) <input type="checkbox"/> P. HEPÁTICO <input type="checkbox"/> P. PREOPERATORIO TAPÓN AMARILLO (A y B) TAPÓN MORADO (E) <input type="checkbox"/> P. DIABETES	HEMATOLOGÍA TAPÓN MALVA (D) <input checked="" type="checkbox"/> HEMOGRAMA COAGULACIÓN TAPÓN AZUL CLARO (F) <input checked="" type="checkbox"/> P. Coagulación <input type="checkbox"/> AT III <input type="checkbox"/> DIMERO D BIOQUÍMICA TAPÓN AMARILLO (A y B) <input type="checkbox"/> GLUCOSA <input type="checkbox"/> CREATININA <input type="checkbox"/> UREA <input type="checkbox"/> ALT-AST <input type="checkbox"/> GGT <input type="checkbox"/> F. ALCALINA <input type="checkbox"/> BILIRRUBINA TOTAL <input type="checkbox"/> LDH <input type="checkbox"/> CALCIO-FÓSFORO <input type="checkbox"/> A. ÚRICO <input type="checkbox"/> IONOGRAMA (Na,K,Cl) <input type="checkbox"/> ALBÚMINA <input type="checkbox"/> PROTEÍNAS TOTALES <input type="checkbox"/> CK <input type="checkbox"/> COLINESTERASA <input type="checkbox"/> AMILASA <input type="checkbox"/> LIPASA <input type="checkbox"/> F. ÁCIDA TARTRATO R <input type="checkbox"/> MAGNESIO <input type="checkbox"/> OSMOLARIDAD <input type="checkbox"/> BICARBONATO <input type="checkbox"/> ADA <input type="checkbox"/> ECA <input type="checkbox"/> F. ALCALINA ÓSEA TAPÓN MORADO (E) <input type="checkbox"/> HB GLICOSILADA A1c	M. TUMORALES TAPÓN AMARILLO (A y B) <input type="checkbox"/> ALFA FETOPROTEÍNA <input type="checkbox"/> CA 125 ANTÍGENO <input type="checkbox"/> CA 15.3 ANTÍGENO <input type="checkbox"/> CA 19.9 ANTÍGENO <input type="checkbox"/> CEA <input type="checkbox"/> CYFRA 21.1 ANTÍGENO <input type="checkbox"/> NSE <input type="checkbox"/> PSA <input type="checkbox"/> SCC <input type="checkbox"/> TIROGLOBULINA <input type="checkbox"/> HCG TOTAL HORMONAS/ VITAMINAS TAPÓN AMARILLO (A y B) <input type="checkbox"/> P. Tiroideo TSH-T4L <input type="checkbox"/> T3L <input type="checkbox"/> INSULINA BASAL (HOMA) <input type="checkbox"/> PEPTIDO C BASAL <input type="checkbox"/> CORTISOL BASAL <input type="checkbox"/> FSH-LH (FUR) <input type="checkbox"/> PROGESTERONA (FUR) <input type="checkbox"/> PROLACTINA (FUR) <input type="checkbox"/> SHBG (Ind. Testosterona libre) <input type="checkbox"/> TESTOSTERONA <input type="checkbox"/> ANDROSTENDIONA <input type="checkbox"/> DHEA SULFATO <input type="checkbox"/> ESTRADIOL 17 BETA (FUR) <input type="checkbox"/> beta-HCG <input type="checkbox"/> H. ANTIMULLERIANA <input type="checkbox"/> ERITROPOYETINA <input type="checkbox"/> PROCALCITONINA <input type="checkbox"/> ÁCIDO FÓLICO <input type="checkbox"/> VIT B12 TAPÓN AMARILLO (AyC) <input type="checkbox"/> CORTISOL BASAL + RITMO**	PROTEÍNAS/EF TAPÓN MARRÓN (H) <input checked="" type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> ASLO <input type="checkbox"/> FACTOR REUMATOIDE <input type="checkbox"/> LIPOPROTEÍNA A <input type="checkbox"/> APO A1-B <input type="checkbox"/> FERRITINA <input checked="" type="checkbox"/> TRANSFERRINA <input type="checkbox"/> PCR ULTRASENSIBLE <input type="checkbox"/> ANTITRIPSINA alfa1 <input type="checkbox"/> GLICOPROT. ÁCIDA alfa1 <input type="checkbox"/> HAPTOGLOBINA <input type="checkbox"/> MACROGLOBULINA a-2 <input type="checkbox"/> MICROGLOBULINA b-2 <input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINAS G.A.M. <input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA E <input checked="" type="checkbox"/> COMPLEMENTO C3-C4 <input checked="" type="checkbox"/> PREALBUMINA <input type="checkbox"/> CERULOPLASMINA <input type="checkbox"/> CISTATINA C <input type="checkbox"/> PROTEINOGRAMA <input type="checkbox"/> Rec. Sol. TRANSFERRINA ELEMENTOS TRAZA SANGRE TAPÓN AZUL OSCURO Etiqueta NUMÉRICA <input type="checkbox"/> ALUMINIO/Suero <input type="checkbox"/> COBRE/Suero <input type="checkbox"/> Selenio/Suero <input type="checkbox"/> ZINC/Suero TAPÓN MORADO (E) <input type="checkbox"/> CADMIO/Sangre <input type="checkbox"/> PLOMO/Sangre ELEMENTOS TRAZA BIOPSIA FRASCO ESTÉRIL Etiqueta NUMÉRICA <input type="checkbox"/> COBRE/Biopsia hepática <input type="checkbox"/> HIERRO/Biopsia hepática	BIOQUÍMICA ORINAS MUESTRA ALEATORIA ORINA TAPÓN BEIGE K (1º O) <input type="checkbox"/> URINANÁLISIS/O <input type="checkbox"/> SEDIMENTO/O <input type="checkbox"/> OSMOLARIDAD MUESTRA 1º ORINA MAÑANA TAPÓN BEIGE K (1º O) <input type="checkbox"/> INDICE PROTEÍNAS/ORINA <input type="checkbox"/> MICROALBÚMINA/ORINA TAPÓN BEIGE L (2º O) ORINA <input type="checkbox"/> DEOXPYRIDINOLINA(DPD) TAPÓN VERDE OLIVA (M) ORINA 24 HORAS TIEMPO RECOGIDA DE ORINA: VOLUMEN: <input type="checkbox"/> EXCR. AC. ÚRICO <input type="checkbox"/> EXCR. AMILASA <input type="checkbox"/> EXCR. CALCIO-FÓSFORO <input type="checkbox"/> EXCR. CISTATINA C <input type="checkbox"/> EXCR. CITRATO/OXALATO <input type="checkbox"/> EXCR. COBRE ORINA 24H <input type="checkbox"/> EXCR. CREATININA <input type="checkbox"/> EXCR. GLUCOSA <input type="checkbox"/> EXCR. IONES (Na,K,Cl) <input type="checkbox"/> EXCR. MAGNESIO <input type="checkbox"/> EXCR. PORFIRINAS <input type="checkbox"/> EXCR. PROTEÍNAS <input type="checkbox"/> EXCR. UREA <input type="checkbox"/> EXCR. PLOMO EN ORINA <input type="checkbox"/> EXCR. CAD K1 UGERASUBRES (OR) <input type="checkbox"/> PROTEINOGRAMA MUESTRA 1º ORINA MAÑANA CON CONSERVANTE TAPÓN BEIGE K (1º O) Ver instrucciones en el reverso del volante <input type="checkbox"/> AC. 5 HIAA/O*** <input type="checkbox"/> AC. HOMOVANÍLICO*** <input type="checkbox"/> METANEFRIAS/O*** CÁLCULO URINARIO FRASCO ORINA Etiqueta NUMÉRICA <input type="checkbox"/> ESTUDIO Cálculo Urinario
PRUEBAS QUE PRECISAN EXTRACCIÓN/RECOGIDA Y/O TRANSPORTE ESPECIAL (VER REVERSO DEL VOLANTE) * MANTENER LA MUESTRA A 4º C EN TODO MOMENTO Y ENVIAR INMEDIATAMENTE AL LABORATORIO				
SANGRE TAPÓN MORADO <input type="checkbox"/> AMONIO* <input type="checkbox"/> HOMOCISTEINA* <input type="checkbox"/> ACTH* <input type="checkbox"/> PTH-I*	SANGRE TAPÓN AMARILLO (B) <input type="checkbox"/> GASTRINA* <input type="checkbox"/> GH* <input type="checkbox"/> IGF BP 3* <input type="checkbox"/> IGF 1*	SANGRE TAPÓN AMARILLO (B) <input type="checkbox"/> CALCITONINA* <input type="checkbox"/> PROTEÍNA S-100* <input checked="" type="checkbox"/> INTERLEUKINA 6* <input type="checkbox"/> OSTEOCALCINA*	SANGRE TAPÓN AMARILLO (B) <input type="checkbox"/> VITAMINA D (25)* <input type="checkbox"/> VITAMINA A/E* <input type="checkbox"/> VITAMINA C*	OTRAS PRUEBAS SOLICITADAS IL-8, IL-10, TNF α.

Anexo 7. Instrucciones que se adjuntaban al volante de analítica para la correcta extracción de las muestras.

**VALOR PRONOSTICO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN
FRACTURA PERTROCANTEREA DE CADERA.**

**PROCEDIMIENTO PREANALITICO LABORATORIO ANALISIS
CLINICOS:**

150 PACIENTES: Se efectuarán 5 DETERMINACIONES a cada paciente
→ Ingreso, Preoperatorio inmediato, 24 h post-cirugía, 48 h post-cirugía y
al alta.

En cada determinación se realizarán los siguientes parámetros:

- Hemograma
- Bioquímica Perfil Básico
- PCR
- Fibrinógeno
- Albúmina
- Transferrina
- Complemento C3
- IL -6
- IL-8
- IL-10
- TNF-alfa

Para ello se extraerán en cada determinación los siguientes tubos:

1. 1 Tubo tapón malva con EDTA 3K : Hemograma
2. 1 Tubo tapón azul claro: Fibrinógeno
3. 1 Tubo tapón marrón : PCR, C3, Transferrina y Prealbúmina
4. 3 Tubos Tapón amarillo : IL-6, IL-10 y TNF-alfa
5. 1 Tubo tapón morado con EDTA 3K: IL-8

Los 2 Tubos de tapón amarillo y el de Tapón morado deberán mantenerse en frío (NO CONGELAR) desde la extracción y bajar inmediatamente al laboratorio para que sean centrifugados y separados en alícuotas.

IDENTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS:

Las peticiones de Hemograma, Fibrinógeno, PCR, Prealbúmina, Transferrina, IL-6 y C3 se realizarán en el volante amarillo del laboratorio de Análisis Clínicos, y se añadirán en el apartado "otras pruebas": IL-8, IL-10 y TNF-alfa.

El volante se identificará con la etiqueta del paciente (Nombre, apellidos y Nº de Historia) y con otra etiqueta que indique "COT: Estudio marcadores inflamatorios, PACIENTE nº "x" MUESTRA "n".

Una vez entregadas en el laboratorio se les asignará un código como cualquier otra muestra.

1 Tubo tapón amarillo se identificará con la etiqueta B (IL-6). El otro tubo de tapón amarillo y el de tapón morado se identificarán con un código numérico.

Se centrifugarán inmediatamente las muestras y se procesarán las pruebas de rutina (hemograma, fibrinógeno, Prealbúmina, Transferrina, PCR y C3). La IL-6 (Tubo tapón amarillo etiqueta B) se procesará inmediatamente en el Immulite 2000 (Unidad de Hormonas y Metabolismo). Si no fuese posible se congelará inmediatamente la muestra a -20°C.

Se realizarán 3 alícuotas de al menos 500 uL del 2º Tubo de tapón amarillo para IL-10, TNF-alfa y una alícuota de reserva identificadas con el nº asignado al paciente (1,2,3..) y el nº de muestra. Se congelarán a -80°C.

Del tubo de tapón morado se realizarán 2 alícuotas de 500uL para IL-8, y una vez identificadas se congelarán también a -80°C.